FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 18

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE CHRONIQUE
MALADIE DE BASEDOW
UNITE AUTO-IMMUNE

par

Hélène LECLERE

EXTERNE DES HOPITAUX

Née le 25 Avril 1944 à Octeville (50)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 8 AVR. 1970

PRESIDENT : M. le Professeur LEMENAGER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0013

Par délibération en date du 29 mars I969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de CAEN

DIRECTEUR HONORAIRE ..... M MORICE

PROFESSEUR HONORAIRE ..... M VIGOT

DOYEN ..... J. PORIN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM	BONNET	Clinique obstetricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie generale et experimentale
	LHIRONDEL	Clinique medicale infantile
	OLIVIER	Clinique medicale
	POULAIN	Medecine operatoire
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	SAVINI	Pharmacologie
	VILLEY	Clinique medicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	BRION	Neurologie et psychiatrie
	CAEN	Hématologie sérologie immunologie
	CATTAN	Médecine générale et therapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie

MAITRES DE CONFENCES AGREGES (suite) :

MM.	DESCHAMPS	Dermatologie
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie et psychiatrie
	PIN	Biochimie
	PHELINE	Anatomie
	POILPRE	Neurologie et psychiptrie
	THERET	Histologie
	VALLA	Médecine générale et therapeutique
	VENEZIA	Pédiatrie

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MES FRERE ET SOEURS

A MES AMIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jacques LEMENAGER

Professeur de Pathologie générale et expérimentale
Médecin chef du service de Pneumologie

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint Louis
Directeur de l'Institut de Recherche
sur les leucémies et les maladies
du sang.

En témoignage de notre
respect et de notre
profonde admiration.

A notre Maître, Monsieur le Docteur Daniel CATTAN

Maître de Conférences Agrégé

Médecin des Hôpitaux de Caen.

- qui nous a confié le sujet de cette thèse et qui a guidé notre travail,
- qui nous a fait partager sa passion pour la médecine
- et dont l'étendue des connaissances et la valeur humaine de sa pratique médicale, seront toujours pour nous un exemple.

En témoignage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A notre Maître, le Docteur André VALLA
Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux de Caen

En reconnaissance de sa bienveillance
et de l'efficacité de son enseignement.

Il a toujours su nous faire bénéficier
de son expérience.

A notre Maître, le Docteur Yvon FERNANDEZ
Maître de Conférences Agrégé
Médecin Chef du service de Radio isotopes au C.H.U. de Caen

En remerciement de son enseignement
et de la faveur qu'il nous fait de
siéger parmi nos juges.

A Monsieur le Docteur Jacques CAEN

Maître de Conférences Agrégé

En remerciement de l'accueil
qu'il a bien voulu nous faire
dans son laboratoire.

A Monsieur le Docteur PIEPLU

Ancien Assistant

Ancien Chef de clinique de la Faculté

qui nous a appris la valeur
rigoureuse de la science
clinique,

qu'il trouve ici un témoignage
de notre admiration.

A nos Maîtres d'Externat

A nos Professeurs de la Faculté et de l'Hôpital

P L A N

INTRODUCTION 1

OBSERVATION 3

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO-IMMUNE DE LA MALADIE DE BASEDOW 15

I - La théorie diencéphalo-thyroidienne 15

II - Mise en évidence du L.A.T.S. 16

III - Rôle du L.A.T.S. dans la maladie de Basedow 18

a) Rapport entre le L.A.T.S. et l'exophtalmie 19

b) Le myxoedème circonscrit 20

c) rapport entre L.A T S. et myxoedème circonscrit 22

IV - Nature immunoglobulinique du L.A.T.S. et fonction anticorps 23

a) Que penser de son action stimulante. 25

b) Sa présence paraît indépendante de l'antigène 25

V - Arguments indirects en faveur de l'origine auto-immune de la maladie de Basedow 27

a) Incidence familiale de la maladie 27

b) Fréquence de la présence de L.A.T.S. chez les malades atteints de maladie de Basedow et les collatéraux 28

c) A côté des formes cliniques familiales prennent place les observations où la maladie de Basedow s'associe à d'autres affections réputées auto-immunes 28

d) Présence auto anticorps anti thyroïdiens chez le propositus et les collatéraux 30

e) Présence d'autres auto anticorps chez le propositus et les collatéraux 36

f) Association d'une autre maladie de réputation auto-immune et d'une maladie de Basedow 46

g) Les arguments mineurs 46

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO-IMMUNE DU PURPURA THROMBOPENIQUE CHRONIQUE

I - Mise en évidence d'un facteur thrombopéniant 48

II - Techniques de mise en évidence des "anticorps anti plaquettaires" 50

III - Caractéristiques physico-chimiques de ces anticorps 54

IV - Bilan des arguments actuellement accumulés pour défendre la pathogénie auto-immune du purpura thrombopénique idiopathique chronique. 56

L'HYPERTHYROIDIE PRESENTEE PAR NOTRE MALADE 57

ASSOCIATION D'UNE HYPERTHYROIDIE ET D'UN PURPURA THROMBOPENIQUE 61

I - Les observations 61

II - Interprétation 66

a) Le purpura thrombopénique est secondaire aux drogues administrées 67

b) La thyréotoxicose est-elle responsable de la thrombopénie 69

c) Les deux syndromes ont-ils une origine commune ? 74

III - Intérêt particulier chez notre malade de l'évolution favorable du purpura lors du traitement de l'hyperthyroïdie 76

CONCLUSION 80

BIBLIOGRAPHIE 83

INTRODUCTION

Le purpura thrombopénique idiopathique chronique (P.T.I.) et la maladie de Basedow sont sur la liste d'attente des maladies auto-immunes.

La thrombopénie transitoire qui peut survenir chez l'enfant né d'une mère atteinte de P.T.I. (99 bis) ; le pouvoir thrombopéniant du sérum de sujets atteints de P.T.I. non transfusés (108) la désignation, d'un support immunoglobulinique au facteur plaquettaire ainsi mis en évidence (27, 63), le purpura thrombopénique qui accompagne ou plus rarement précède le lupus erythémateux disséminé sont des arguments qui ne font pas oublier les difficultés qu'ont les biologistes à mettre au point des techniques à l'abri de critiques et capables de mettre en évidence dans un pourcentage appréciable de cas des facteurs anti-plaquettaires.

La découverte d'une activité stimulante thyroïdienne prolongée (L.A.T.S.) dans le sérum de basedowiens, son support immunoglobulinique, sa structure d'anticorps (1,21) ont modifié la conception physiopathologique de la maladie de Basedow. Si la présence du L.A.T.S. explique de façon séduisante les hyperthyroïdies transitoires qui peuvent survenir chez les enfants nés de mères basedowiennes (39, 62, 124) si le L.A.T.S. est considérablement élevé dans le sérum de 80 à 90 % (15) des sujets atteints de myxoedème prétibial, l'accord n'est pas encore fait sur la

fréquence d'un taux significatif de L.A.T.S. dans l'hyperthroïdie habituelle non traitée ; ni le site ni le mode d'action de ce stimulateur thyroïdien prolongé ne sont définitivement établis ; mais parmi les nombreux arguments indirects qui suggèrent un processus auto-immun au cours de la maladie de Basedow (36) figurent :

- Les formes de passage entre la maladie de Hashimoto et la maladie de Basedow (34),
- La fréquence significative d'anticorps antithyroïdiens et anti cellules pariétales gastriques chez les sujets atteints des deux affections (2, 100) et chez les membres de la même famille (57),
- La coexistence possible des deux maladies dans une même fratrie(57,61),
- L'association de la maladie de Basedow avec d'autres affections auto immunes ou réputées telles (anémie de Biermer gastrite atrophique, atrophie surrénalienne, myasthénie, arthrite rhumathoïde, syndrome de Sjoögren, dermatomyosite, anémie hémolytique, hépatite lupoïde enfin purpura thrombopénique (37, 79, 69, 80, 48, 89, 15, 25, 31, 43, 45, 59, 68, 93, 79 bis 110, 124) mais les associations signalées ci-dessus sont très rares et tout au moins en ce qui concerne le purpura thrombopénique ne sont pas toutes à l'abri de critiques.

C'est pourquoi il a semblé important d'étudier particulièrement un cas d'une telle association, cas dont la moindre singularité n'était certes pas l'évolution du purpura thrombopénique sous l'influence du traitement de l'hyperthyroïdie.

O B E R V A T I O N

Madame COQ. Madeleine, 56 ans, commerçante est hospitalisée le 23 septembre 1968 au Centre Hospitalo-Universitaire de Caen pour élucider la cause d'un état subfébrile prolongé avec amaigrissement survenant au cours d'un purpura thrombopénique idiopathique chronique.

Cette femme est née à terme en 1913 ; son enfance s'est déroulée sans incidents notables ; réglée normalement à l'âge de 13 ans elle a eu deux grossesses en 1938 et en 1943 terminées par forceps.

En 1951, elle subit une hystérectomie pour fibrome et ne reçoit aucun traitement hormonal. En 1952, coïncidant avec des problèmes familiaux, un amaigrissement, une tachycardie apparaissent et font découvrir une hyperthyroïdie. L'exophtalmie est nette, il n'y a pas de goître; le métabolisme de base est à + 41,8 %. Le repos conseillé est suivi ; un traitement par frénantol composé (paraoxypropiophénone, méthylthiouracile, phenobarbital) est suivi mais arrêté au bout de 15 jours car mal supporté... Six mois plus tard sans autre traitement que des sédatifs mineurs le métabolisme de base est normal ; un an plus tard la malade a repris 10 Kg, le pouls est à 60 par minute ; les problèmes familiaux ont été réglés.

Pendant 12 ans la santé de cette femme est parfaite on ne note aucun signe clinique d'hyperthyroïdie.

En décembre 1964 des épistaxis abondantes et

répétées, des hématomes multiples font découvrir une thrombopénie profonde à 40 000 plaquettes par mm3. L'hémogramme est par ailleurs normal ; une première cure corticoïde dont la durée ne peut être précisée (cf. Tableau 1) est instituée. Les plaquettes montent à 65 000/mm3 en janvier 1965, à 95 000/mm3 en mars à 140 000/mm3 en mai ; elles tombent à 40 000/mm3 en juin ; une deuxième cure corticoïde à dose modeste instituée en Juillet 1965 est suivie d'une remontée éphémère du taux des plaquettes (140 000/mm3) suivie d'une rechute brutale et durable à 20 000 - 25 000 plaquettes/mm3.

C'est dans ces conditions, en janvier 1966 que la malade est vue pour la première fois dans le service de Monsieur le professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint Louis. Les manifestations hémorragiques, épistaxis, gingivorragies, ecchymoses étendues, rectorragie sont préoccupantes. L'examen clinique est d'autre part normal. Le taux des plaquettes oscille entre 10 000 et 26 000/mm3.

Quatre myélogrammes effectués en 1966 et 1967 sont normaux. Le nombre et l'aspect des mégacaryocytes sont satisfaisants. La recherche d'anticorps anti plaquettaires (effectuée chez le Professeur DAUSSET) est négative : thromboagglutinines chaudes : négative, consommation indirecte de l'antiglobuline : négative. La durée de vie des plaquettes en iso transfusion (effectuée par le professeur NAJEAN) est de 1 à 2 jours sans remise en circulation ; la séquestration est diffuse avec légère prédominance splénique. La corticothérapie jugée inefficace est abandonnée. De janvier à novembre 1966 un traitement par Chlorambucil à la dose de 3 comprimés par jour est instituée. Il est suivi par l'azathioprine dont la malade recevra 1 puis 2 comprimés par jour de novembre 1966 à juin 1967 ; de février à juin

1967, 4 puis 2 comprimés de delta cortisone à 5 mg seront associés ; en juin 1967, corticoïdes et immuno-depresseurs sont arrêtés ; en mai 1968 le chlorambucil est repris à la dose de 2 à 3 comprimés par jour jusqu'en septembre 1968 date de l'hospitalisation (cf. tableau 2)

Pendant toute cette période c'est à dire de décembre 1965 à septembre 1968 soit presque 3 ans, les manifestations hémorragiques resteront préoccupantes ; le chiffre des plaquettes ne s'est que peu modifié oscillant légèrement entre 25 000 et 60 000 plaquettes/mm3.

En septembre 1968, la malade se sent fatiguée, il existe une anorexie, une soif vive, un tremblement, des palpitations, un amaigrissement de 5 kilos, un état subfébrile. A l'entrée à l'hopital de Caen le 23 septembre 1968 la température est entre 37°2 et 37°8 ; le pouls est à 117 au repos, les mains sont moites. Il n'y a ni goître ni exophtalmie , il existe de nombreuses ecchymoses sur les cuisses et le dos des mains. Le reste de l'examen est normal. L'hémogramme note 4 700 000 globules rouges/mm3; Hb : 13 g pour 100 ml, réticulocytes ; 1 %, globules blancs : 4 000 dont 77 % de polynucléaires neutrophiles ; 60 000 plaquettes/mm3. Le médullogramme est normal, les mégacaryocytes sont rares mais d'aspect normal. L'examen immuno-hématologique : (Professeur DAUSSET) recherche de thrombo-agglutinine chaude ; négative, consommation indirecte de l'antiglobuline : négative, fixation du complément : négative. Electrophorèse sur papier, en gélose et immuno-électrophorèse (Docteur LANIECE, Mme le Docteur DANON) normales. Recherche de cellules de Hargraves : négative. Bilan rénal normal. V.S. : 17-40. Bilan hépatique et scintigramme hépatique normaux.

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est rapidement confirmé : fixation d'iode 131 ; 1ère heure = 75 % ; 2ème heure = 78 % ; 48ème heure = 72 %. Iode sérique total : 14,9 microgrammes. Réflexogramme achilléen 240 ms. Scintigraphie thyroïdienne : discrète hypertrophie homogène.

La malade reçoit le 14 octobre 1968 5mc d'iode 131. Un traitement par propanolol est institué de façon continue et réduit convenablement les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie. La difficulté de sevrage en propanolol font découvrir en janvier 1969 un taux d'iode sérique circulant à 15 mg. Une deuxième dose de 5 mc d'iode 131 est administrée le 16 janvier 1969. La réascention de la courbe de poids débute en avril 1969. Le propanolol peut être arrêté. En mai 1969, l'iode sérique circulant est à 7,4 g microgrammes. Le réflexogramme à 290 ms.

Mais en août 1969, la malade est remise à un 1/2 comprimé de propanolol par jour qui réduit les palpitations et le nervosisme réapparus. En septembre 1969 : l'iode hormonal 9 microgrammes réflexogramme 260 ms. La malade ayant déjà eu 10 mc d'iode radioactif on décide de ne pas administrer une troisième dose mais de poursuivre la propanolol à la dose de 1/2 comprimé par jour traitement suivi jusqu'en janvier 1970. L'iode hormonal est à 5,6 microgrammes. Test de Hamolski 0,82 (Professeur SAVOIE).

Cette lente rétrocession des signes d'hyperthyroïdie entrecoupée d'une discrète rechute en août-septembre 1969, a été accompagnée de deux phénomènes ; apparition d'un myxoedème prétibial avec exophtalmie ; rétrocession de la thrombopénie et des signes hémorragiques.

1°) - L'exophtalmie apparaît en décembre 1968 soit un peu moins de deux mois après la première dose d'iode 131. Elle restera modérée.

Un myxoedème prétibial typique débutera à la même époque et ne fera que s'accentuer au cours des mois suivants ; il s'accompagne d'un prurit généralisé, d'ongles en verre de montre (syndrome de Diamond). Une biopsie cutanée effectuée le 4.12.1969, par le docteur Deschamps montre que le derme superficiel est normal ; par contre le derme myen présente des fibres conjonctives dissociées par un oedème ne prenant ni le P.A.S. ni le mucicarmin mais la coloration au bleu Alcalin est positive.

Une étude d'un fragment de peau au microscope électronique est effectuée par le Professeur IZARD dont voici le résultat : (photo p. 7 bis)

"Un fragment de peau de la région prétibiale a été fixé dans la glutaraldéhyde à 2 % (tampon phosphate) puis dans l'acide osmique 2 % (tampon phosphate). Les blocs ont été inclus dans l'épon. Les coupes ultrafines ont été contrastées par l'acétate d'uranyle et le plomb puis observées à l'Elmiskop I.

L'épiderme est normal. Les cellules de la couche basale et de la couche intermédiaire sont étroitement juxtaposées les unes aux autres. On observe entre elles des desmosomes et des épines intercellulaires caractéristiques. Les constituants cytoplasmique ne présentant pas de signes d'altération. La membrane basale sous épidermique est normale et bien contrastée.

Le derme superficiel est compact. On y observe de longs prolongements fibroblastiques et d'épais trousseaux de fibres de collagène.

Mme Coq... : Myxoedème circonscrit prétibial.

Le derme moyen est très oedémacié. Les espaces extracellulaires sont abondants et finement granulaires par endroits. On observe quelques rares fibroblastes dont les citernes ergastoplasmiques sont généralement dilatées. Plus fréquemment ce sont de simples prolongements fibroblastiques renfermant quelques citernes, des mitochondries et des filaments intracellulaires compacts.

On note deux catégories de fibres. D'une part, des fibres de collagène normales coupées longitudinalement ou transversalement, d'autre part, des microfibrilles d'une centaine d'angströms d'épaisseur sans périodicité. Ces microfibrilles sont probablement les constituants périphériques de fibres élastiques.

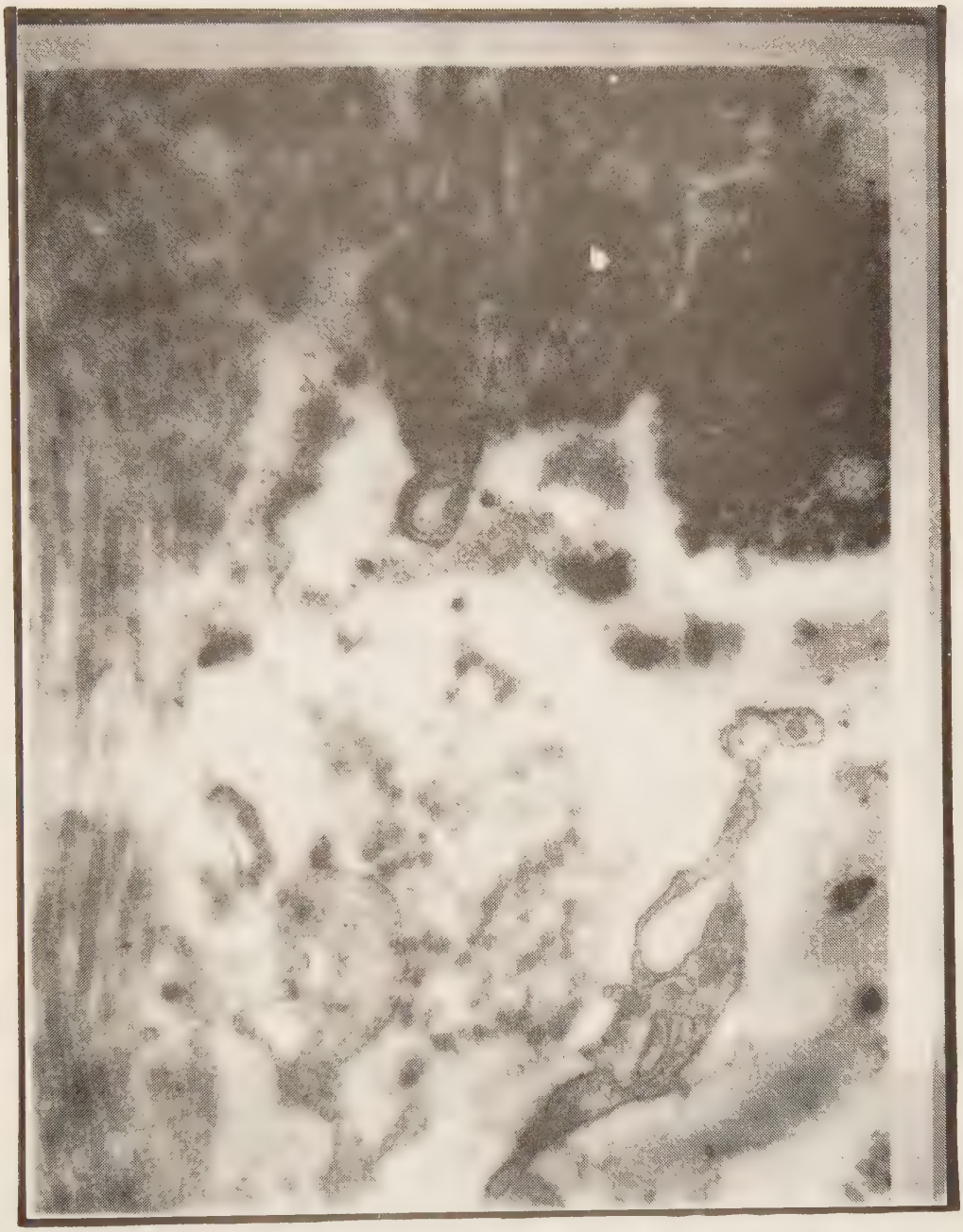
En conclusion, l'examen ultrastructural est négatif puisqu'il ne met en évidence qu'une dilatation oedèmateuse des espaces extracellulaires du derme moyen, dilatation déjà bien visible en microscopie optique."

Un dosage de L.A.T.S. effectué le 4.12.1969 par le professeur agrégé SAVOIE se révélera très élevé : 1400 %. La technique utilisée figure par ailleurs. Ce taux témoigne d'un titre très élevé comme on en rencontre presque toujours dans le myxœdème localisé prétibial.

Une recherche d'auto anticorps est effectuée le 8.12.1969 au Middlesex Hospital de Londres (Mme DONIACH).

Recherche d'anticorps anti-thyroidiens :

- Anticorps antithyroglobuline : 1/640 ème
- Anticorps anti-colloïde (méthode immunofluorescente) : positive (+)
- Anticorps anti-cytoplasmique (méthode par immunofluorescence) : positive (++)



Mme Coq. M. Biopsie cutanée (nov. 69)
(cliché de laboratoire de microscopie électronique du C.H.U. de Caen)

- Anticorps anti cytoplasmique (méthode de fixation du complément) ; négative

Recherche d'anticorps anti cellule pariétale gastrique : Négative

Recherche d'anticorps anti nucléaires (A.N.F.) : Positive 1/10ème.

Recherche d'anticorps anti muscle lisse : Positive 1/10ème

Recherche d'anticorps anti mitochondriaux : Négative.

2°) - La remontée plaquettaire débute en février 1969 (cf. tableau III) ; trois mois et demi après l'administration de la première dose d'iode 131 les plaquettes étaient à 120 000/mm3. Elles étaient à 200 000/mm3 en juin 1969 soit presque quatre mois après la deuxième dose thérapeutique d'iode 131. Elles tombent à 120 000/mm3 en juillet-août 1969 date de la rechute de l'hyperthyroïdie et se maintiennent à ce chiffre jusqu'en janvier 1970. Les manifestations hémorragiques auraient disparu en janvier 1969 et ne reparaîtront plus.

Afin de soulager le prurit, de tenter un traitement efficace sur le myxoedème prétibial une corticothérapie à dose modérée (Cortancyl 3 comprimés un jour sur deux) est entreprise du 10 décembre 1969 jusqu'au 10 janvier 1970. Ce traitement n'entraîne aucune amélioration du myxoedème prétibial, aucune modification plaquettaire et doit être arrêté devant une intolérance gastrique.

L'enquête familiale apporte la notion de l'existence d'une tante maternelle actuellement âgée de 80 ans qui aurait subit à l'âge de 70 ans une thyroïdectomie pour

une affection kystique thyroïdienne. D'autre part la mère de la malade serait décédée d'une maladie de Vaquez. On ne retrouve ni chez les ascendants ni chez les descendants d'hyperthyroïdie de purpura thrombopénique ou d'autre affection réputée auto-immune.

TABLEAU I

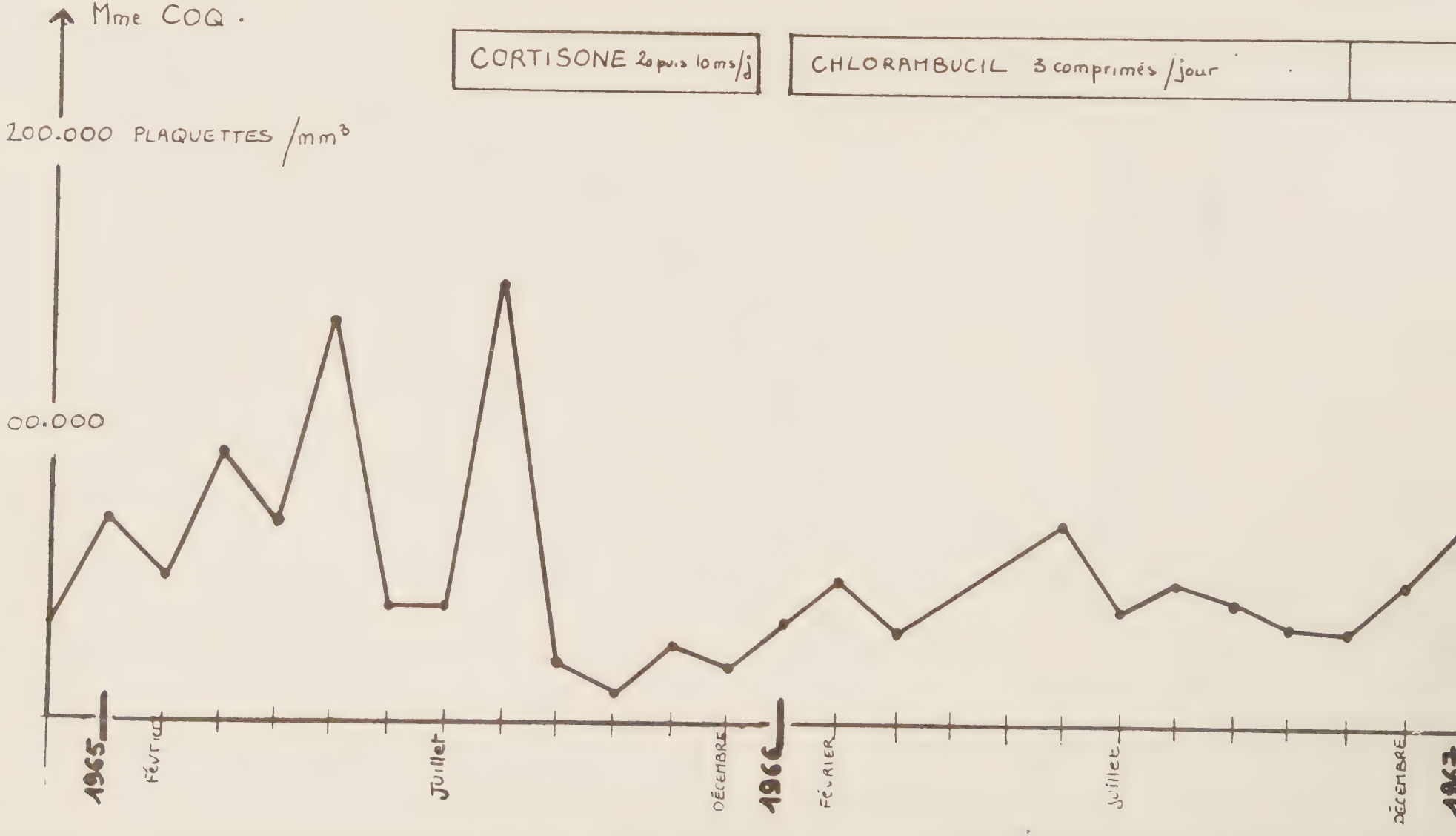

Mme COQ.
CORTISONE 2g puis 1g ms/j
CHLORAMBUCIL 3 comprimés /jour
200.000 PLAQUETTES /mm³
00.000
1965
Février
Juillet
Décembre
1966
Février
Juillet
Décembre

TABLEAU II

Mme Coq.

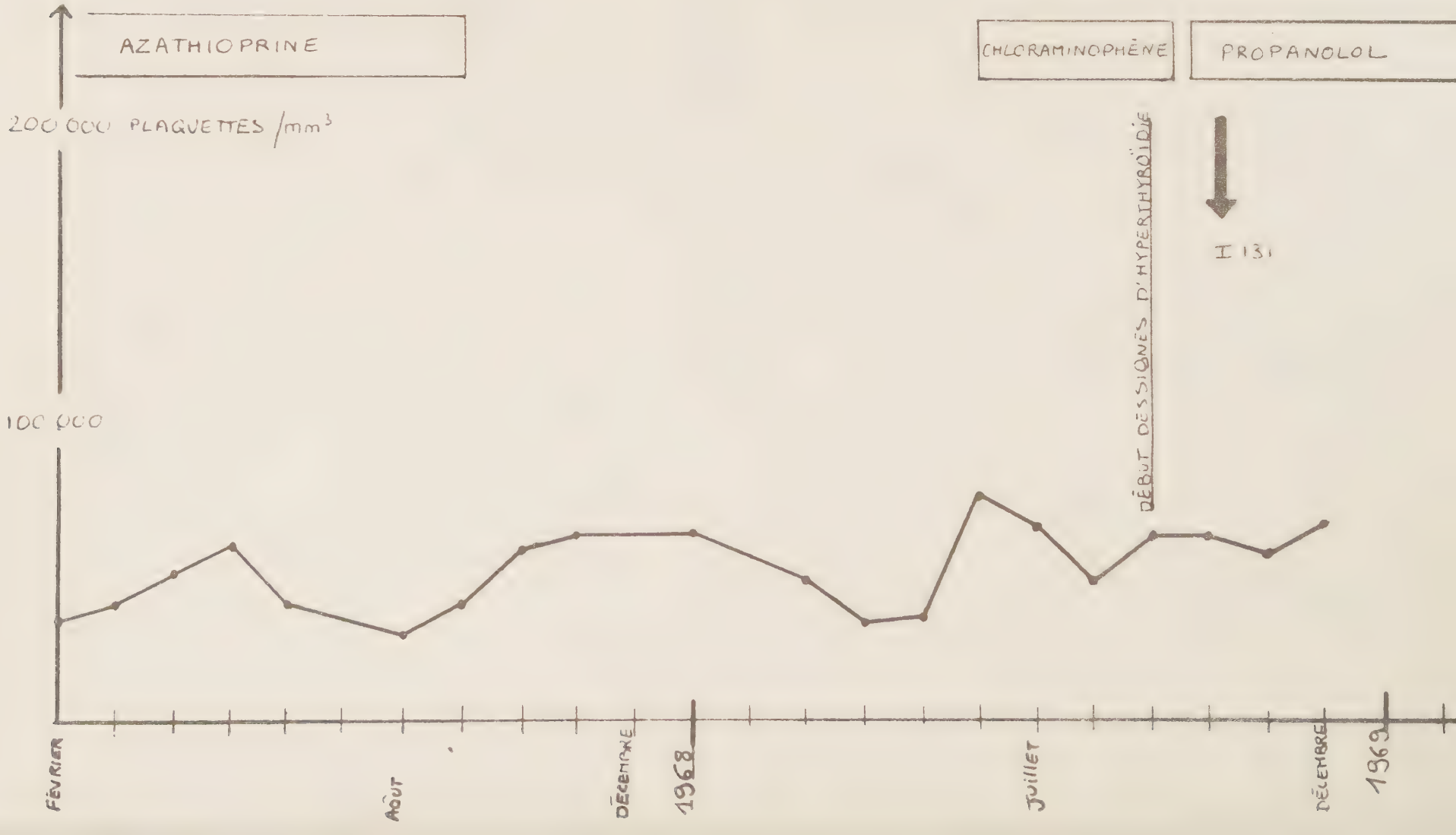
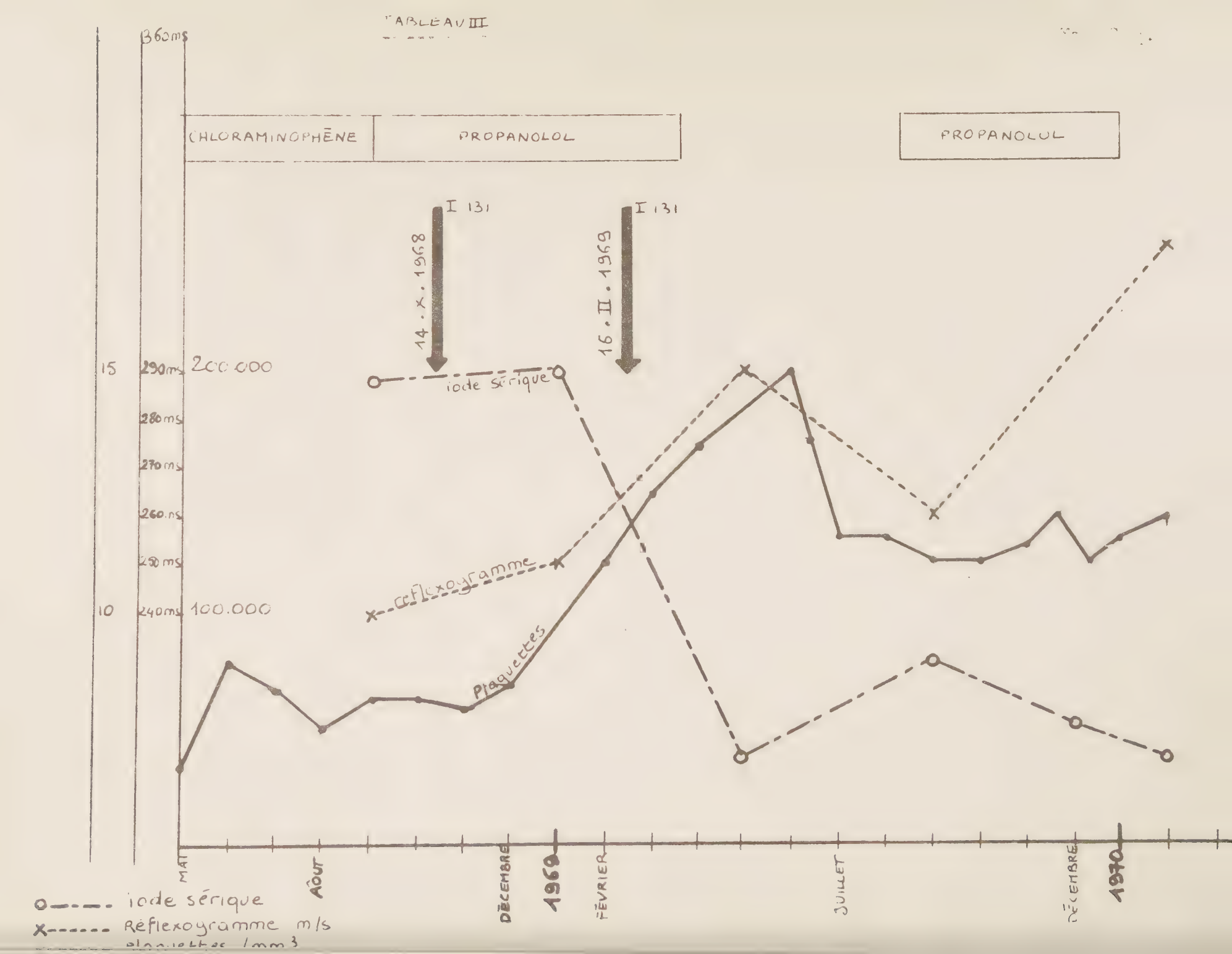


TABLEAU III


360ms
CHLORAMINOPHÈNE
PROPANOLOL
PROPANOLOL
I 131
14.X.1968
I 131
16.II.1969
15
290ms
200.000
280ms
270ms
260ms
250ms
10
240ms
100.000
Iode sérique
Réflexogramme
Plaquettes
MAI
AOÛT
DÉCEMBRE
1969
FÉVRIER
JUILLET
DÉCEMBRE
1970
Iode sérique
Réflexogramme m/s
plaquettes /mm3

Cette observation appelle des commentaires groupés autour de trois pôles d'intérêt :

- Les particularités de l'hyperthyroïdie présentée par la patiente,
- L'association d'une hyperthyroïdie à un purpura thrombopénique en apparence idiopathique,
- La rétrocession spectaculaire et surprenante d'une thrombopénie chronique, résistant jusque là à tous les traitements, après l'administration de deux doses d'iode radioactif à titre thérapeutique.

Mais afin d'éclairer la discussion qui va suivre il n'est sans doute pas inutile de rappeler sur quels arguments l'hyperthyroïdie d'une part le purpura thrombopénique de l'autre sont considérés actuellement comme très probablement des maladies auto-immunes.

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO-IMMUNE

DE LA MALADIE DE BASEDOW

Cette question a fait l'objet de publications récentes (16, 18, 36, 73, 103)

Dans sa forme complète la maladie de Basedow associe une hyperthyroïdie non freinable, une exophtalmie et des signes cutanés spécifiques.

Elle a pendant longtemps été interprêtée comme le témoin d'une hypertonie diencéphalo-thyroïdienne. L'emballement des centres hypothalamiques sous l'influence de facteurs émotionnels entrainerait une hyper sécrétion de thyroxine par le relais de la thyréostimuline hypophysaire (T.S.H.).

I - LA THEORIE DIENCEPHALO-THYROIDIENNE

Si le rôle de la T.S.H. dans la genèse du goître endémique est bien établi il n'en est pas de même en ce qui concerne son rôle dans le déterminisme de la maladie de Basedow. Contre cette théorie on doit retenir plusieurs arguments (103).

- L'échec constant des hypophysectomies sur les manifestations basedowiennes,
- L'impossibilité de reproduire la symptomatologie complète de la maladie par administration de T.S.H.
- La survenue de thyréotoxicoses authentiques

au décours d'une insuffisance anté-hypophysaire spontanée ou après destruction chirurgicale ou radiothérapique de la glande,

- L'observation récemment rapportée par Linquette d'un adénome anté-hypophysaire à cellules thyréotropes avec thyréotoxicose sans exophtalmie;

- La dégranulation des cellules thyréotropes d'hypophyse de deux maladies de Basedow mortelles (30)

- L'impossibilité de mettre en évidence des taux excessifs de T.S.H. que ce soit par dosage biologique ou radioimmunologique depuis 1965.

II - MISE EN EVIDENCE DU L.A.T.S.

La mise en évidence en 1956 dans le sérum de basedowiens d'une activité thyréotrope anormale a amené à concevoir une nouvelle idée physiopathologique de cette maladie.

Adams et Purves observent que l'injection de sérum de Basedowiens à des cobayes, traités préalablement par la thyroxine a un effet thyréotrope tardif et prolongé qu'ils dénimment Long-Acting Thyroid Stimulator (L.A.T.S.) (1).

Mac Kenzie (76) met au point une méthode biologique de dosage du L.A.T.S.. La technique utilisée dans le présenttravail dérive de celle proposée par cet auteur. Elle consiste à : après avoir soumis des souris à un régime pauvre en iode (Remigton N.B.C.) pendant trois semaines, les avoir injectées avec 10 mc d'iode 125 et avoir supprimé dans les 5 jours suivants la sécrétion endogène de T.S.H. par des injections de thyroxine,

injecter un demi ml de plasma à tester par voie intrapéritonéale à un lot de 6 souris comparé à un lot témoin injecté avec un demi ml de sérum albumine humaine à 5 %.

La radioactivité du sang total des souris avant injection du plasma (ou de l'albumine) est comparée à celle du sang prélevé 24 heures plus tard.

Le rapport activité des 24 heures/activité 0 heure est établi pour chaque souris et la comparaison des moyennes de ces rapports est effectuée avec une méthode de statistique appropriée. (Le résultat obtenu chez Madame COQ. : rapport à 1 400 % se passe de tout besoin de validité statistique).

L'activité L.A.T.S. est différente de l'activité de la T.S.H.

- La demi-vie de la T.S.H. est de 15 minutes, la demi vie du L.A.T.S. est de 7 heures 30.

- Leur nature antigénique est différente. Les anti-sérums anti- T.S.H. humaine ne neutralisent que l'activité T.S.H. ; les anti-sérums anti-L.A.T.S. ne neutralisent que l'activité thyréotrope tardive du sérum.

- Les caractères physico-chimiques sont différentes. La T.S.H. est plus sensible à la protéolyse enzymatique que le L.A.T.S., le L.A.T.S. est moins thermostable ; la constante de sédimentation de la T.S.H. est de 4 S tandis que le L.A.T.S. s'associe aux 7 S globulines du sérum, seule l'activité T.S.H. est suppressible par la thyroxine.

- Enfin il est prouvé que le L.A.T.S. n'est pas d'origine antéhypophysaire ; il n'a jamais pu être obtenu à partir d'extraits de cette glande ; de plus on a rapporté de nombreux cas de thyrotoxicose avec L.A.T.S. élevé après hypophysectomie pour cancer du sein par exemple.

III - ROLE DU L.A.T.S. DANS LA MALADIE DE BASEDOW.

Après la découverte du L.A.T.S. de nombreuses études statistiques ont été faites pour tenter d'apprécier la fréquence de la présence du L.A.T.S. chez les malades atteints de thyréotoxicose. Un accord ne semble pas encore conclu. On peut cependant admettre actuellement (73) que le L.A.T.S. est présent chez 1 % des sujets normaux ou atteints d'une affection extra-thyroidienne, chez 9 % de sujets atteints d'une affection thyroidienne non basedowienne, chez 53 % des sujets atteints de thyréotoxicose sans exophtalmie et sans myxoedème prétibial (ce chiffre s'élevant à 80 % lorsque l'activité est recherchée dans la fraction IgG du sérum (21), chez 63 % des malades lorsque la symptomatologie s'enrichit de signes oculaires, chez 84 % (91 % pour certains auteurs (16) des malades qui présentent en plus un myxoedème prétibial. Nous reviendrons sur ces deux dernières particularités ultérieurement.

Un bon argument du rôle pathogène du L.A.T.S. dans cette affection réside dans la survenue de maladies de Basedow néo-natales (77). 30 cas ont été rapportés en 1966. 30 fois la mère était atteinte d'une maladie de Basedow traitée ou non traitée. Quand elle ne l'était pas le nouveau-né présentait dès la naissance des signes d'hyperthyroidie. Lorsqu'elle l'était, on observait chez le nouveau-né un temps de latence avant l'apparition de l'hyperthyroidie. Cette phase d'euthyroidie apparente est dûe au passage transplacentaire des anti-thyroidiens reçus par la mère (62). Ces hyperthyroidies néo-natales suggèrent le passage transplacentaire d'une substance à action thyréotrope ; les hormones thyroïdiennes ont un passage transplacentaire incertain et de toute manière faible, le même

argument vaut pour la T.S.H. dont d'ailleurs le rôle est nul puisqu'elle n'intervient pas dans la maladie maternelle.

Il était donc logique de faire appel au L.A.T.S. pour expliquer cette hyperthyroidie transitoire du nouveau-né de fait sur les 12 cas chez lesquels il a été recherché le L.A.T.S. fut retrouvé 11 fois chez la mère et 6 fois chez l'enfant. De plus cette hyperthyroidie est spontanément résolutive en 1 à 8 mois que l'on constate une chute parallèle des taux de L.A.T.S. (103).

La mise en évidence d'un pouvoir stimulant de la thyroide adulte normale par injections de L.A.T.S. chez des volontaires bien portants (3) et chez des animaux avec libération de P.B.I. constitue un second argument en faveur du rôle pathogène du L.A.T.S. dans la maladie de Basedow.

Par contre aucune corrélation simple entre l'activité L.A.T.S., les signes de thyrotoxicose et les signes biologiques de la maladie n'a pu être établie ; on doit tenir compte de l'interférence des nombreuses thérapeutiques administrées.

a) - RAPPORT ENTRE LE L.A.T.S. ET L'EXOPHTALMIE

Il est mal défini. Les études statistiques s'accordent à reconnaître une relation nette entre la présence de L.A.T.S. et l'exophtalmie. 63 % des basedowiens ont une activité L.A.T.S. persistante en cas de signes oculaires évolutifs malgré la réduction de la thyréotoxicose. Chez 19 malades de Lipmann (73) la disparition de l'activité L.A.T.S. s'accompagne d'une régression des signes oculaires et inversement. Cette corrélation

n'est pas retrouvée par tous les auteurs ainsi Mac Kenzie (78) ne trouve aucune corrélation flagrante entre le taux du L.A.T.S. et la gravité de l'exophtalmie. De plus on n'a jamais pu induire expérimentalement une modification du tissu rétro-orbitaire par administration de L.A.T.S.

La pathogènie de l'exophtalmie apparaît par conséquent encore très obscure. (67)

Cependant on doit s'étonner de l'analogie de structure du tissu rétro orbitaire de basodowiens et du tissu de myxoedème prétibial. Or on a vu dans la statistique précitée (73) que la relation L.A.T.S.-- myxoedème prétibial était très étroite ; dans certaines séries de myxoedème circonscrit, il a été trouvé jusqu'à 91 % de L.A.T.S. (16). N'oublions pas que notre malade présentait cette affection dans sa forme la plus typique. Pour toutes ces raisons, nous nous attarderons un peu longuement sur cette affection.

b) - LE MYXOEDEME CIRCONSCRIT

Le myxoedème circonscrit le plus souvent prétibial est une dermatose très particulière associée dans la majorité des cas aux autres manifestations de la maladie de Basedow oculaires et/ou thyréotoxiques.

Cliniquement il débute le plus souvent par une petite plaque ou des nodules coalescents qui s'étendent progressivement pour former un placard prétibial dont les caractères sont les suivants : placard saillant, ferme, indolore, rose violacé, au niveau duquel se développe souvent une hypertrichose ; ce placard induré est mobilisable sur les plans profonds alors qu'on ne peut plisser la peau ; la limite inférieure est franche au coup de

pied tandis que l'extension en hauteur est variable ; au niveau de ce placard on note une hypothermie locale. Les lésions sont bilatérales et au bout d'un certain temps d'évolution grossièrement symétriques.

L'évolution de cette affection est désespérante et le traitement en est difficile. Les modalités thérapeutiques ont varié en fonction des conceptions pathogéniques successives de l'affection.
La constatation de l'accumulation intra-dermique d'acide hyaluronique a fait préconiser l'injection in-situ de hyaluronidase. Les résultats à long terme furent médiocres (47). La conception de l'hypertonie diencéphalo-thyroidienne a fait essayer l'emploi de freinateurs hypophysaires et la radiothérapie hypophysaire. De Gracianski (47) rapporte 7/26 améliorations dans le premier cas, 2/5 dans le second. On a même rapporté une amélioration par injection in-situ de T.S.H. On doit rapprocher tous ces faits des améliorations spontanées observées à plus ou moins long terme.

La corrélation étroite observée entre les taux de L.A.T.S. et le myxoedème prétibial a fait préconiser la corticothérapie. On sait que celle-ci entraîne une chute du taux de L.A.T.S. (117). La corticothérapie par voie générale est tentée mais compte tenu des doses et de la durée du traitement on peut voir s'installer un hypercorticisme. Les applications locales de dérivés cortisoniques sont alors prescrites. Les corticoïdes donnent une amélioration assez constante en quelques semaines. Une réapparition des lésions peut s'observer à l'arrêt du traitement.

Dans de très rares cas cette dermatose des membres inférieurs s'accompagne d'un myxoedème circonscrit situé sur le dos des mains et d'un hippocratisme digital, la triade réalisant le syndrome de Diamond (32).

Histologiquement on trouve une accumulation intra-dermique de mucopolysaccharides acides prenant la coloration au P.A.S. dont et surtout l'acide hyaluronique qui prend la coloration par le bleu alcalin.

La microscopie électronique a permis de voir une modification de la substance fondamentale qui perd ici son caractère amorphe ; elle se densifie par zones et elle dissocie les fibrilles de collagène. La microscopie électronique n'apporte cependant aucun élément nouveau qui permet de préjuger du mécanisme en cause.

Dans les 2/3 des cas la dermatose s'installe après thérapeutique radicale de l'hyperthyroidie qu'elle soit chirurgicale ou radiothérapique. Dans l'étude de De Graciansky datant de 1957 portant sur 147 cas (47) on retient que les lésions dermatologiques peuvent survenir très longtemps dans un délai de 1 à 16 ans après la thyroidectomie. De plus les relations évolutives entre le myxoedème et l'exophtalmie sont variables puisque sur 52 cas d'une telle association 23 ont une évolution parallèle tandis que 29 ont une évolution dissociée.

c) - RAPPORT ENTRE L.A.T.S. ET MYXOEDEME CIRCONSCRIT.

84 % à 91 % des thyréotoxicoses avec myxoedème prétibial ont une activité L.A.T.S. sérique élevée, et les taux les plus forts de L.A.T.S. sont habituellement trouvés chez les sujets atteints de la dermopathie (66, 73, 16)

Savoie dans quatre cas de myxoedème circonscrit en régression a observé un taux limite de L.A.T.S. qui s'est annulé lors de la disparition complète de

l'affection cutanée.

Ces corrélations ne font pas oublier que le L.A.T.S. n'a expérimentalement aucune action cutanée, et que beaucoup de thyréotoxicoses avec présence de L.A.T.S. (20, 103) ne présentent pas de dermopathie.

Parmi les 112 malades de Lipmann ayant un taux de L.A.T.S. élevé (73) 21 présentaient un myxoedème circonscrit. Ces analyses font apparaître une relation certaine entre la fréquence de la présence du L.A.T.S. et les manifestations cliniques de la maladie de Basedow.

- 43 % des cas quand la thyréotoxicose est isolée,
- 63 % des cas lorsque s'y ajoutent des signes oculaires,
- 89 % des cas de myxodème prétibial associé.

La découverte du Long-acting thyroid stimulantor permet-elle d'envisager une nouvelle explication physiopathologique de la maladie de Basedow ?

IV - NATURE IMMUNOGLOBULINIQUE DU L.A.T.S. ET FONCTION ANTICORPS

Nous avons déjà mentionné que, quand la présence de L.A.T.S. était recherchée dans la fraction gamma-globulinique du sérum des malades, sa fréquence atteignait 80 % (21).

En effet :

- Son activité biologique est retrouvée dans les IgG sériques libres de toute contamination par les IgA et IgM,
- Elle est inactivée par les anti-sérums anti-IgG (sans que soit modifiée l'activité T.S.H.)

- Son activité stimulante thyroidienne est localisée sur le Fab de l'immunoglobuline (Antigen-bounding-fragment obtenu après lyse papaïnique de la molécule). Le site de combinaison antigénique est situé sur le Fab comme pour les autres IgG à fonction anticorps,

- Après absorption sur la fraction microsomiale (38) d'extraits thyroidiens, il peut être élué à pH acide, ce qui constitue un argument en faveur de la nature immunologique de la réaction. Mais seule 10 % de la quantité fixée peut-être éluée. De plus une extraction à pH basique est aussi possible et peut ne témoigner que de simples réactions enzymatiques,

- L'unanimité n'est pas faite sur le pouvoir d'absorption du L.A.T.S. par la thyroide et sur la spécificité de la réaction. In vitro, Kriss (67) obtient la neutralisation par la thyroide entière, Beall et Solomon (7) par les fractions microsomiales du même tissu tandis que Pinchera (95) échoue dans ses tentatives d'obtenir une neutralisation. Deux explications ont été envisagées, la quantité de tissu thyroidien utilisé est insuffisante où une saturation -in vivo- des sites antigéniques par le L.A.T.S. circulant a déjà eu lieu.

Si l'absorption à 100 % de l'anticorps L.A.T.S. par le tissu thyroidien est possible, il n'en demeure pas moins vrai que des homogénats de tissus divers (rein, muscle) peuvent inactiver 30 % de la globuline par des mécanismes non-immunologiques (38).

- Le traitement cortisonique tend à diminuer les taux de L.A.T.S., taux qui remontent généralement à l'arrêt du traitement (117). Ce phénomène est observé pour les autres autoanticorps.

- Mac Kenzie (78) puis d'autres auteurs ont pu obtenir du L.A.T.S. à partir de culture de lymphocytes

de Basedowiens sous stimulation par la phytohémagglutinine.

- L'injection aux lapins d'homogénats thyroidiens humains ou plus précisément des fractions microsomiales suscite la production de L.A.T.S. sans que puisse se déclarer une thyréotoxicose car l'injection de broyats à créé une thyroidite réactionnelle.

a) - QUE PENSER DE SON ACTION STIMULANTE ?

L'activité stimulante du L.A.T.S. peut sembler paradoxale. La conception selon laquelle une réaction antigène - anticorps peut stimuler une cellule plutôt que la léser trouve quelque soutient dans la connaissance du phénomène de transformation lymphoblastique en présence de sérum anti-lymphocyte et par la stimulation des mitoses induites d'oeufs d'oursin de mer en présence d'un hétéro - antisérum (96).

b) - SA PRESENCE PARAIT INDEPENDANTE DE L'ANTIGENE

L'apparition et la persistance du L.A.T.S. parait indépendante de la présence ou de la persistance d'un éventuel antigène thyroidien. Volpé (112) chez 13 basedowiens traités antérieurement et sélectionnés en raison d'un taux élevé et stable de L.A.T.S. depuis un an, d'une exophtalmie et d'un myxoedème circonscrit (pour 5 d'entre eux), a réalisé une radiothérapie complémentaire pour tenter de détruire totalement le tissu thyroidien. Après ce complément thérapeutique 11 sujets ont une fixation d'iode radioactif inférieure à 1 %, 2 ont une fixation nulle.

Les taux de L.A.T.S., après un léger fléchis-

sement transitoire, remontent aux taux observés initialement. Aucune modification manifeste de l'exophtalmie ou du myxoedème prétibial n'est observée. Par contre les 5 malades qui possédaient des anticorps anti-thyroidiens, avant la radiothérapie complémentaire, ont vu leur taux nettement diminuer pour 3 d'entre eux et s'annuler pour les 2 autres.

Le recul actuel de ce travail est de deux ans et il semble possible d'affirmer que la présence du L.A.T.S. est indépendante de la présence de tissu thyroidien.

La nature immunoglobulinique du L.A.T.S., sa fonction anticorps et la fréquence de sa présence dans la maladie de Basedow ont conduit à évoquer un mécanisme auto-immun dans l'apparition de l'affection.

En l'absence d'arguments directs à savoir :

1°) - La mise en évidence d'une réaction de type antigène - autoanticorps entre le L.A.T.S. et les diverses fractions thyroïdiennes (même si l'on invoque une carence technique, on doit reconnaitre actuellement que toute tentative a échoué)

2°) - La réalisation d'un modèle expérimental (non fait jusqu'à ce jour) on doit étayer cette hypothèse en réunissant un large éventail de preuves indirectes telles :

a) - L'incidence familiale de la maladie

b) - La fréquence statistiquement valable de la présence de L.A.T.S. chez les collatéraux de sujets atteints de maladie de Basedow,

c) - L'association dans une même famille d'une maladie de Basedow et d'une autre affection réputée auto-immune,

d) - La présence d'auto-anticorps anti-thyroïdiens

chez le propositus et les collatéraux,

e) - L'association chez un malade de deux affections de réputation auto-immune.

f) - L'adjonction d'une série d'arguments mineurs.

V - ARGUMENTS INDIRECTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO-IMMUNE DE LA MALADIE DE BASEDOW.

a) - INCIDENCE FAMILIALE DE LA MALADIE

Le caractère familial de la maladie a été récemment souligné (Howell-Evans, Doniach, Mâson, Hassan).

A cet égard le travail de Howell Evans (57) est le plus important. Il porte sur 74 malades. Sur 57 mètres examinées 6 avaient une hyperthroïdie ; sur 101 soeurs, 6 hyperthroïdies furent découvertes ; sur 76 frères 1 hyperthryroïdie fut mise en évidence. Les observations de Mason (81) et de Hassan (82) sont particulièrement frappantes.

Mason (81) rapporte l'observation de 3 cas de thyréotoxicose survenus chez un père et deux de ses 3 fils. L'enquête familiale découvre du côté paternel une maladie de Basedow et une fibrillation auriculaire avec iode protéique hormonal élevé, du côté maternel 3 des 7 femmes étudiées ont des anticorps anti-thyroïdiens sans signes patents de dysthyréose. La prédisposition familiale bilatérale à une pathologie thyroïdienne auto-immune semble donc avoir favorisé ici la survenue d'une maladie Basedow patente chez deux des 3 garçons. Le fait qu'il s'agisse d'enfants de sexe masculin rend l'observation, plus intéressante encore, l'incidence masculine de l'affection étant bien inférieure à l'incidence féminine (36).

Hassan en 1966 (52) publie l'histoire de 4 paires

de jumeaux vrais ayant présenté une maladie de Basedow. L'étude anatomopathologique de la thyroïde faite dans 6 cas après thyroïdectomie ne montre pas de lésions lymphocytaires infiltratives en foyer, ce qui permet d'éliminer une forme familiale de thyroïdite de Hashimoto. Hassan cite par ailleurs 6 observations identiques relevées dans la littérature depuis 1932.

Il apparait regrettable que l'activité L.A.T.S. sérique n'ait pas été appréciée dans ces cas familiaux récemment publiés.

b) - FREQUENCE DE LA PRESENCE DE L.A.T.S. CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE MALADIE DE BASEDOW ET LES COLLATERAUX.

Wall (113) a évalué le pourcentage de taux de L.A.T.S. élevé chez les ascendants et les collatéraux bien portants de 4 basedowiens. Il trouve chez 9 sujets sur 43 étudiés (soit 21 %) un taux de L.A.T.S. anormalement élevé et 3 sujets sur 43 un taux à la limite supérieure de la normale. Il a mené parallèlement une étude du taux des anticorps anti-thyroïdiens et anti-cellules pariétales gastrique et trouve chez les parents euthyroïdiens un taux intermédiaire entre les taux des témoins et les taux des malades.

c) - A COTE DES FORMES CLINIQUES FAMILIALES PRENNENT PLACE LES OBSERVATIONS OU LA MALDIE DE BASEDOW S'ASSOCIE A D'AUTRES AFFECTIONS REPUTEES AUTO-IMMUNES.

L'observation privilégiée de Jayson (61) concerne

des jumelles homozygotes qui ont présenté : l'une une thyroïdite de Hashimoto avec taux élevé d'auto-anticorps, l'autre une thyréotoxicose avec taux élevé de L.A.T.S.

Greenberg (48) rapporte l'histoire non moins troublante de deux soeurs :

- La première présente à l'âge de 29 ans une myasthénie pour laquelle elle subit à 37 ans une thymectomie, 20 ans plus tard elle fait une maladie de Basedow à l'apparition de laquelle sa myasthénie s'améliore. Cette amélioration se maintiendra alors même que la malade fera hypothroïdie après traitement par l'iode radioactif.

- La soeur de cette malade fait une poussée de thryréotoxicose avec exophtalmie à 40 ans. Un an plus tard apparait une myasthénie. Au terme de 4 années de traitement médical de l'hyperthyroïdie (par méthylthiouracile puis néomercazole) on voit apparaître des signes de myxeodème et une aggravation de la myasthénie (dont témoigne l'augmentation des doses de prostigmine prises par la malade). Cliniquement le goître évoque une maladie de Hashimoto. La mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens par précipitation témoigne d'un taux élevé. Dernier point, le traitement substitutif par la L-thyroxine améliore la Myasthénie.

Sharpstone (107) rapporte le cas de 2 soeurs présentant chacune l'association maladie de Basedow et maladie de Biermer. Les deux soeurs ont des anticorps antithyroïdiens et anti-estomac. Ces anticorps ont été retrouvés chez plusieurs membres de la famille. La mère, cliniquement bien portante, a des anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque. Sa soeur, elle aussi bien portante possède des anticorps anti-thyroïdiens.

d) - PRESENCE D'AUTO ANTICORPS ANTI THYROIDIENS CHEZ LE PROPOSITUS ET LES COLLATERAUX.

1) Les Anticorps Antithyroïdiens

Les anticorps anti thyroïdiens certainement identifiés sont au nombre de 3. 3 antigènes ont en effet été reconnus. Les antigènes réagissent avec les 3 anticorps et réalisent par définition 3 complexes autoimmunitaires :

- 1 - thyrogloglobuline-antithyroglobuline,
- 2 - antigène microsomial-anticorps antimicrosomial
- 3 - le 2ème antigène colloïdal (CA2) - anticorps anti colloïde.

La mise en évidence de ces différents anticorps fait appel à des techniques différents selon leur nature (36).

.... A.C. ANTIMICROSOMIAL FIXANT LE COMPLEMENT.

Il est mis en évidence par immunofluorescence sur des coupes de glande thyroïde non fixée, de manière indirecte par conjugaison préalable avec un sérum anti-IgG fluorescent. Si la fluorescence apparait sur la coupe elle témoigne de la présence d'A.C. de nature IgG. Si l'immunofluorescence (I.F.) est positive le taux de l'anticorps est évalué par la méthode de fixation du complément (C.F.T.)

L'anticorps est essentiellement de nature IgG. Il fixe le complément, est cytotoxique envers les cellules thyroïdiennes en culture, il est spécifique d'organe et donne une réaction croisée avec le singe.

L'antigène microsomial est localisé dans le

cytoplasme de la cellule épithéliale et associé étroitement aux lipoprotéines de la membrane des vésicules microsomiales. C'est un précurseur de la thyroglobuline et sa concentration est maximum au contact de la colloïde. Il est détruit par l'alcool et autres fixateurs histologiques ; c'est la raison pour laquelle la réaction est faite sur des coupes non fixées.

..... A.C. ANTITHYROGLOBULINE

Il est principalement de nature IgG mais aussi de nature IgA et IgM ; il s'agit d'un anticorps précipitant ; il fixe rarement le complément. Il est spécifique d'organe. Il donne une réaction croisée avec le singe et de façon atténuée avec des espèces plus éloignées.

Il est mis en évidence par agglutination d'hématies tannées (hémagglutination) (T.R.C.). Quand le taux est supérieur au 1/1 000ème, il donne souvent une précipitation en agar.

La thyroglobuline, est une forme de stockage de l'hormone thyroïdienne ; son poids moléculaire est de 650 000 et elle constitue 75 % des protéines de la colloïde. Elle contient la quasi totalité de l'iode glandulaire. Il faut retenir qu'elle passe en très faible quantité dans la circulation par voie lymphatique.

..... LE SECOND ANTIGENE COLLOIDAL (CA2)

Il a été différencié de la thyroglobuline parce que l'absorption du sérum sur un excès de thyroglobuline laisse intacte son activité.

C'est un anticorps essentiellement de nature IgG mais aussi quelque peu IgA, il n'est pas précipitant

et ne fixe pas le complément.

Il est mis en évidence par immunofluorescence sur coupe fixée. Il donne une fluorescence uniforme de la colloïde.

Le second antigène ne représente pas 1 % des protéines de la colloïde.

Ces trois anticorps ont été mis en évidence en premier lieu dans la maladie de Hashimoto, ou thyroïdite lymphomateuse, permettant ainsi, avec les autres critères de l'affection de certifier sa nature auto-immune.

2) La maladie de Hashimoto

Elle est définie depuis 1956 comme une thyroïdite autoimmune grâce à la réunion de deux arguments directs :

I - La mise en évidence d'auto-anticorps antithyroglobuline dans le sérum des malades atteints d'un goître lymphomateux par Roitt et Doniach (101).

II - La réalisation par Rose et Witebsky (102) d'un modèle expérimental chez l'animal par injections d'extraits thyroïdiens puis de thyroglobuline (avec adjuvent de Freund).

Histologiquement il existe une infiltration diffuse de la glande par des lymphocytes en grand nombre et des plasmocytes en nombre modéré. Les cellules thyroïdiennes entrent en dégénérescence donnant des images cytologiques variées. Un remaniement inflammatoire s'ensuit qui se fait progressivement ; il peut aboutir à une atrophie complète de la glande. Comme de plus l'infiltration peut être pseudo-folliculaire initialement on imagine que toutes les images histologiques peuvent se trouver réalisées selon le moment où se situe l'examen anatomopathologique par rapport au début de l'affection. D'autre

part, de petits foyers lymphocytaires sont présents dans 80 % des thyroïdes de sujets atteints de maladie de Basedow. (36) La corrélation statistique entre la présence de ces foyers et celle d'anticorps anti thyroïdiens n'est pas évidente sauf dans les 20 % des Basedows qui ont un taux d'anticorps élevé.

Cliniquement la fonction thyroïdienne est soit normale soit plus volontiers à un stade avancé défaillante réalisant une hypothyroïdie. Mais il est connu actuellement qu'une hyperthyroïdie fruste ou bruyante peut survenir à un moment de l'évolution. 3 malades de Lumbroso (74) se présentaient comme authentiques maladies de Basedow et le diagnostic fut apporté par l'examen anatomo-pathologique de la glande après thyroïdectomie.

Ces considérations nous amènent tout naturellement à nous attarder sur deux ordres de faits troublants :

- d'une part les évolutions spontanées de thy réotoxicose soit vers un myxoedème soit vers une maladie de Hashimoto.

On retiendra tout particulièrement les travaux de Madame Doniach qui rapporte :

+ a) 4 cas de maladie de Basedow ayant évolué dans un délai allant de 2 à 27 ans vers un myxoedème. (34)

+ b) 1 cas de maladie de Hashimoto se terminant par un myxoedème, ce qui n'étonnerai pas tellement s'il n'y avait eu une phase intermédiaire de thyréotoxicose.(34)

+ c) Le cas exceptionnel d'un homme qui est entré dans sa maladie par des signes thyréotoxiques (sans signes oculaires ni cutanés) puis qui a développé une maladie de Hashimoto avec exophtalmie et myxoedème prétibial.(34)

- d'autre part la survenue chez des jumelles

vraies (61) d'une thyroïdite chez l'une et d'une thyréotoxicose chez l'autre. Toutes les deux avaient des anticorps anti-thyroglobuline et anti-microsomiaux.

Ces faits conduisent à penser que la classification très hermétique jusqu'à ces dix dernières années de la pathologie thyroïdienne est peut être bien artificielle. Ne peut-il s'agir de différents masques d'un même désordre fondamental.

Cette idée est renforcée par les confrontations des résultats des recherches d'anticorps antithyroïdiens dans les diverses affections.

3) Incidence des Anticorps Anti-Thyroïdiens

..... Dans une population témoins (36)

Sur 1041 sujets normaux, 7,6 % ont des anticorps anti-thyroglobuline (décelés par hémagglutination) se répartissant comme suit selon le sexe : 11,1 % chez les femmes et 4,2 % chez les hommes.

Chez 4 824 sujets hospitalisés pour une affection extrathyroïdienne, le taux global est de 8,7 %.

..... Dans la maladie de Hashimoto

Dans les formes évolutives la précipitation en gélose est positive et l'hémagglutination passive (T.R.C.) est positive à des dilutions supérieures au 1/5 000.

Dans les formes moins évolutives, la précipitation peut être négative, l'hémagglutination est positive pour des dilutions comprises entre 1/600 et 1/5 000.

3 à 5 % de maladie de Hashimoto vérifiées anatomiquement restent négatives par ces méthodes. L'immunofluorescence vient alors pour quelques cas remédier à cette carence.

En conclusion plus de 95 % des sujets atteints de maladie de Hashimoto ont des anticorps anti-thyroïdiens.

..... Dans la maladie de Basedow

L'incidence des anticorps est élevée si l'on fait la somme des anticorps anti-thyroglobuline, des anticorps anti-microsomiaux, des anticorps anti-colloïdes décelés par différentes méthodes.

Dans les séries regroupées sur le tableau 5 elle paraît être de l'odre de 60 % à 90 %. Seule une série reste nettement en deçà de ces chiffres (Volpé 112)

Les tests positifs les plus nombreux sont obtenus par immunofluorescence. On sait que cette méthode est la plus sensible. Ceci est une bonne illustration du fait que les taux trouvés dans les thyréotoxicoses sont généralement bas. Il est exceptionnel de les déceler par précipitation.

La grande différence qui apparaît lors de l'enquête immunologique des thyroïdites et des thyréotoxicoses ne réside pas tant dans la fréquence de survenue mais dans les taux des auto-anticorps.

Cette différence est évidente sur le graphique emprunté à Madame Doniach (1960) (34) qui fait une récapitulation de l'état immunologique des sujets atteints de différents maladies thyroïdiennes (tableau 4). Les taux sont élevés (+++) dans 64 % des maladies de Hashimoto, 23 % des myxoedème primitifs et seulement 3 % des maladies de Basedow. On peut s'étonner de voir dans cette série 35 % de tests négatifs chez ces derniers ; les méthodes étaient moins sensibles à cette époque.

..... Chez les parents de malades atteints de maladie de Basedow.

Dans l'étude de Saxena (105) portant sur 12

enfants, 3/10 pères et 7/12 mères ont des anticorps anti-thyroglobuline.

Roitt et Doniach (100) trouvent 60 % des parents féminins et 33 % des parents masculins porteurs d'auto anticorps. (les témoins sont respectivement à 12 % et 10 %). (tableau 6)

La série de HOWELL EVANS (57) portant sur un grand nombre de sujets demande que l'on se réferre au tableau récapitulatif (tableau 7). Les courbes établies pour les sujets testés de sexe féminin sont très parlants (tableau 8). Les taux des collatéraux bien portants sont toujours supérieurs aux taux témoins et toujours inférieurs aux taux malades.

Wall (113) trouve 28 % des collatéraux d'hyperthyroïdiens porteurs d'anticorps antithyroglobuline et 12 % d'anticorps anti-cytoplasmiques. (on admet que 7 % des individus d'une population témoin présente de tels anticorps). (tableau 9)

L'élément important à retenir de l'enquête familiale des thyréotoxicose réside dans la mise en évidence constante d'un taux intermédiaire d'anticorps chez les collatéraux bien portants.

Notons une fois encore la nette prédominance féminine.

e) - PRESENCE D'AUTRES AUTO-ANTICORPS CHEZ LE PROPOSITUS ET LES COLLATERAUX.

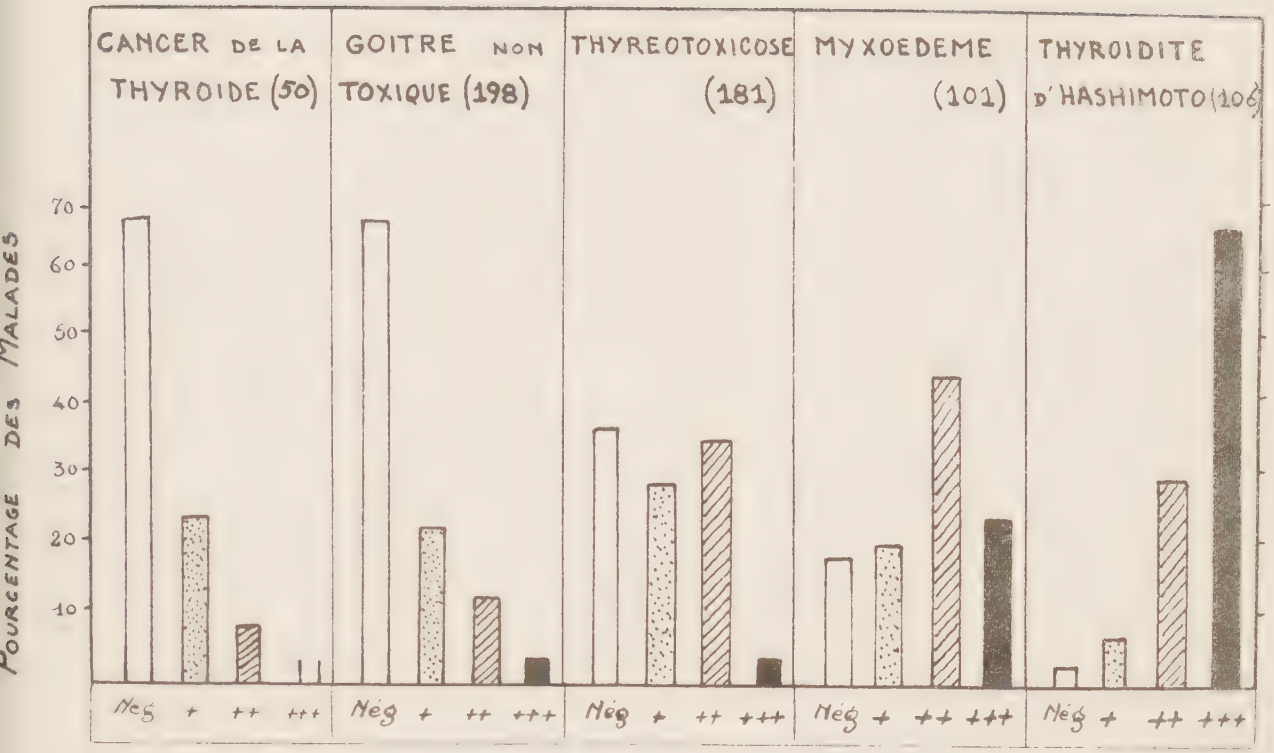
..... Incidence de survenue d'anticorps anti-estomac chez les basedowiens

La comparaison de deux grandes séries (Anderson, Howell Evans) fait apparaître une divergence nette dans les résultats alors que la technique employée est la même dans les deux cas (immunofluorescence).

	TEST POSITIF quelque soit la méthode.	AC ANTI thyroglobuline (hémagglutination)	AC ANTI microsomial (fixation du complément)	AC ANTICOLLOID (immunofluorescence)	AC ANTI crosomial (immunofluorescence)
		T.R.C.	T.C.F.	CA 2 IM	I.F. micro
DONIACH 1963 (35)	85 %	46 %			65 %
ANDERSON 1964 (2) (195 malades)	61 %				
H.EVANS 1967 (74 malades) (57)	75 %	50 %	35 %	27 %	49 %
BEALL SOLOMON 1958 (53 malades dont 8 suspectés de B (7)	77 %	22 %			75 %
VOLPE 1969 (13 malades) (112)	38 %				
SAXENA 1965 (12 malades) (105)	91 %				

FREQUENCE DE SURVENUE D'ANTICORPS ANTITHYROIDIENS RECHERCHES PAR DIFFERENTES METHODES CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE THYROTOXICOSE.
REGROUPEMENT DE PLUSIEURS SERIES
IL N'EST PAS TENU COMPTE DES TAUX OBSERVES. ILS SONT GENERALEMENT BAS.

TABLEAU 5



TAUX SERIQUE DES ANTICORPS

INCIDENCE DES ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS CIRCULANTS DANS LA PATHOLOGIE THYROIDIENNE . (DONIACH D. HUDSON V. ROITT I M. 1960)

Les anticorps ont été recherchés par précipitation en agar (P.P.)
par hémagglutination (T.R.C.)
par fixation du complément (C.F.T.)

Les taux ont été groupés de cette façon :

- NEGATIF
- LEGER (+) T.C.R. 1/5 à 1:250, C.F.T. inf. à 1/20
- MOYEN (++) " 1/5000 à 1/25000 " sup. à 1/20
- ELEVE (+++) " 1/25000 à 1/2500000 " (+)

TABLEAU 4

	A.C. Anti-thyroïdiens	A.C. Anti-estomac
I - 145 parents bien portants de 48 Sujets atteints de maladie de Hashimoto ou de myxoedème primaire Seul le propositus est atteint.		
- 85 femmes	42 %	12 %
- 85 femmes témoins	15 %	10,5 %
- 61 hommes	30 %	3,3 %
- 61 hommes témoins	12 %	3,3 %
II - 63 parents bien portants de 18 sujets atteints de maladie de Hashimoto et qui ont un autre parent atteint d'affection thyroïdienne en particulier de maladie de Basedow.		
- 38 femmes	63 %	13 %
- 38 témoins féminins	18 %	10,5 %
- 25 hommes	40 %	8 %
- 25 témoins masculins	16 %	8 %
III - 55 parents de 20 sujets atteints de maladie thyroïdienne auto-immune à une autre pathologie auto-immune associée à une maladie génétique.		
- 36 femmes	58 %	16 %
- 36 témoins féminins	17 %	5 %
- 19 hommes	47 %	5 %
- 19 témoins masculins	16 %	5 %
IV - 35 parents bien portants de 12 sujets atteints de maladie de Basedow. 5 familles ont plus d'un membre affecté.		
- 25 femmes	60 %	12 %
- 25 témoins femmes	12 %	16 %
- 10 hommes	33 %	0 %
- 10 témoins masculins	10 %	0 %

INCIDENCE DES ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS ET ANTI-CELLULES PARIETALES GASTRIQUES CHEZ LES PARENTS BIEN PORTANTS DE SUJETS PRESENTANT UNE PATHOLOGIE THYROIDIENNE COMPARE AU TEMOIN DE MEME SEXE

(ROITT I.M. DONIACHD. 1967) (100)

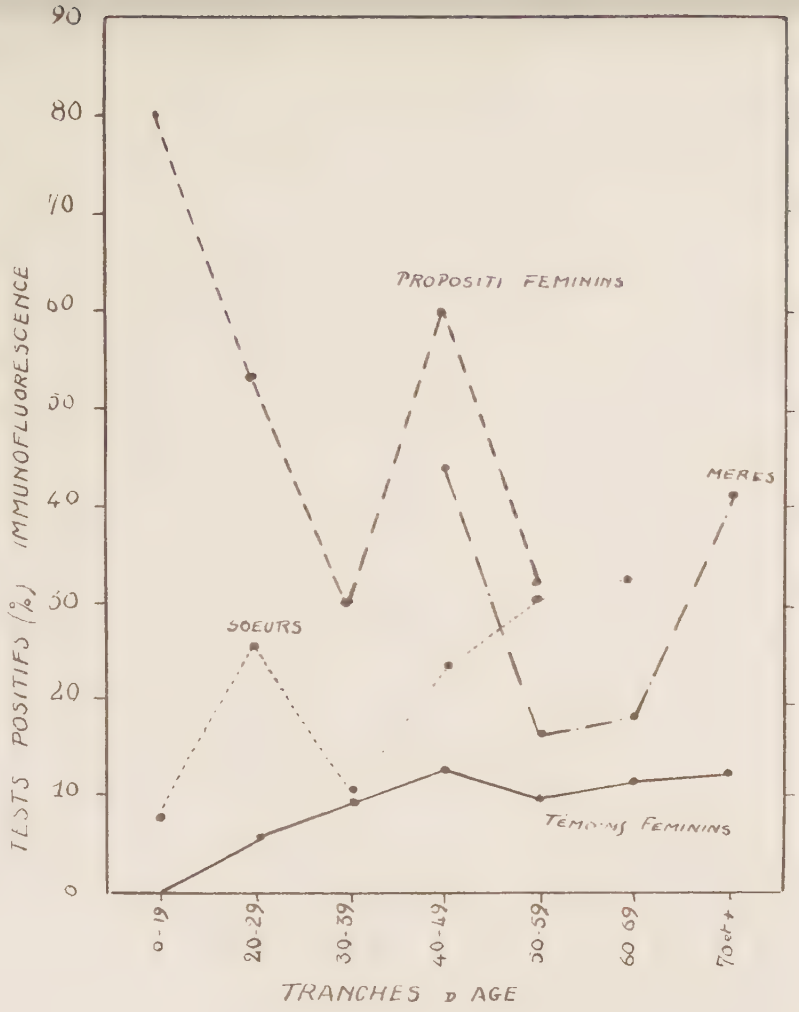
TABLEAU 6

	Propositus	Contrôles Féminins	Mères	Soeurs	Témoins Masculins	Pères	Frères
	74	320	57	101	191	39	147
A.C. A-THYROGLOBULINE (hémagglutination)	50 %	10,9 %	33 %	24,7 %	5,7 %	13 %	8,2 %
A.C. A-COLLOIDE (immunofluorescence)	27 %	7,7 %	26,5%	15,8 %	4,6 %	7,9 %	A,3 %
A.C. A-MICROSOMIAL (immunofluorescence)	49 %	9 %	26,5%	18,8 %	3,7 %	5,1 %	4,1 %
A.C. A-MICROSOMIAL (fixation du complément)	35 %	4 %	10,5%	12,8 %	1,8 %	2,6 %	2 %
A.C. A-CELLULES PARIETALES GASTRIQUES (immunofluorescence)	6,9 %	5,6 %	19,3%	7,9 %	2,1 %	5,1 %	6,6 %
A.C. A-NUCLEAIRE (immunofluorescence)	0	2/320	2/57	1/101	0	0	0
NOMBRE DE SUJETS CLINIQUEMENT ATTEINTS D'HYPERTHYROIDIE	100 %	0	6/57	6/101	0	0	1/76

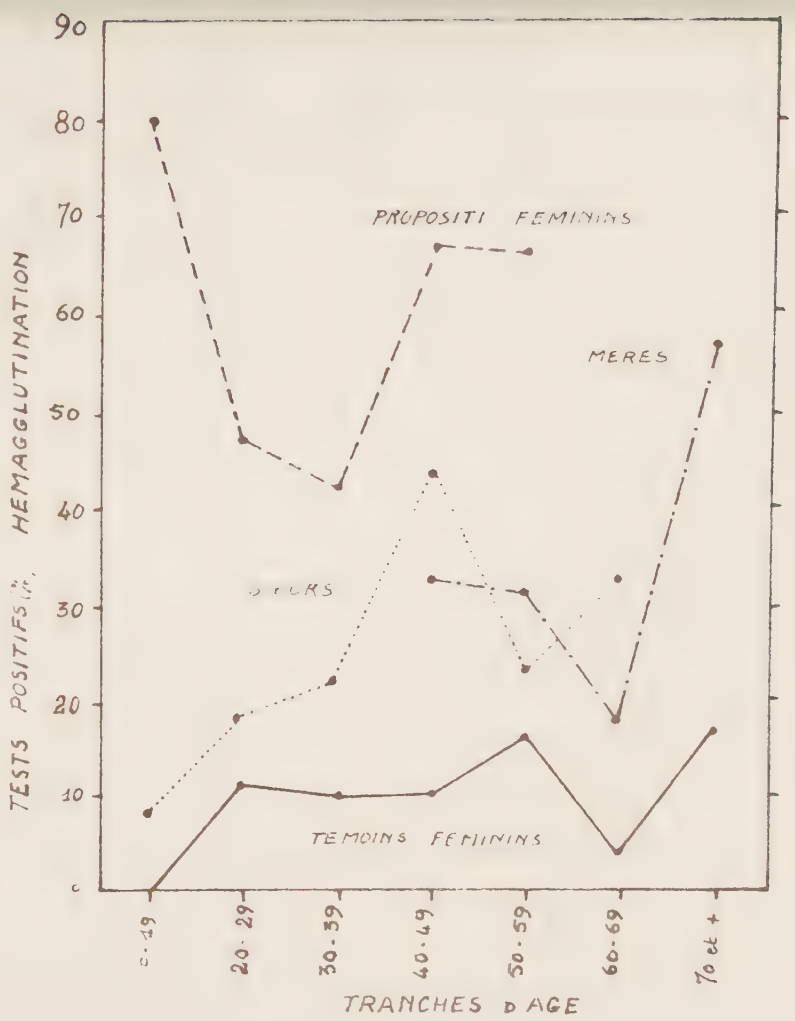
RECHERCHE D'ANTICORPS DANS LES FAMILLES
DES MALADES ATTEINTS DE MALADIE DE BASEDOW.

Comparaison avec les résultats obtenus chez des témoins et les malades (HOWELL EVANS 1967) (57)

TABLEAU 7



Incidence des anticorps antimicrosomiaux recherchés en immunofluorescence chez les malades atteints de thyréotoxicose, leurs mères, leurs soeurs, comparée à celle des témoins.



Incidence des anticorps antithyroglobuline décelés en hémagglutination chez les malades atteints de thyréotoxicose, leurs mères, leurs soeurs, comparée à celle des témoins.

TABLEAU 8

	PARENTS BIEN PORTANTS (43) (WALL 1969)	THYREOTOXICOSE	TEMOINS++++
A.C. ANTI-THYROGLOBULINE (hémagglutination)	28 %	42 %	7 %
A.C. ANTI-CYTOPLASMIQUE (immunofluorescence)	12 %	37 %	7 %
A.C. ANTI-MUSCLE LISSE (immunofluorescence)	4,5 %	0	0
A.C. ANTI-ESTOMAC (immunofluorescence)	12 %	21 %	5 %
L.A.T.S.	21 %	53 %	7 %

ETUDE DE L'INCIDENCE DE SURVENUE D'ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS, ANTI-ESTOMAC, ANTI MUSCLE LISSE ET DE L.A.T.S. CHEZ LES PARENTS BIEN PORTANTS DE MALADES ATTEINTS DE THYREOTOXICOSE. (WALL 1969) (113)

Les chiffres moyens chez les Basedow et les témoins sont rapelés pour mémoire.

TABLEAU 9

++++ Chiffres moyens admis d'après l'étude des grandes séries.

	A.C. ANTI-THYROIDIENS	A.C. ANTI ESTOMAC	ANTI THYROIDIEN & ANTI ESTOMAC	AUCUN DES CAS N'EST PRESENT
195 BASEDOWS	120	75	47	59
	(61,5 %)	(39,5 %)	(24 %)	(53 %)

ANDERSON (1964) A PROPOS DE 195 MALADIES DE BASEDOW

TABLEAU 10

Anderson (2) dans une série de 195 malades trouve dans 38,5 % des cas des anticorps anti-cellules pariétales gastriques (tableau 10).

Howell Evans (57) dans une série de 74 malades ne trouve que 6,9 % de tests positifs (tableau 7).

Les taux observés dans une population témoins est de 5,6 % chez les femmes et de 2,5 % chez les hommes (57) (tableau 7).

..... Incidence de survenue des anticorps anti-estomac chez les collatéraux des basedowiens.

D'une série à l'autre les résultats sont assez superposables. Pour celle de Roitt et Doniach (100) qui porte sur 35 sujets. Les auteurs trouvent des anticorps anti-estomac chez 12 % des collatéraux féminins (tableau 6)

Dans l'étude de Howell Evans (57) 11,4 % des 158 mères et soeurs d'hyperthyroïdiens ont des anticorps anti-estomac (contre 5,6 % chez 320 témoins féminins), 5,1 % des 186 pères et frères (contre 2,1 % chez les 191 témoins masculins). (tableau 7)

Wall (113) dans un travail récent (1969) trouve des anticorps anti-cellules pariétales gastriques dans 12 % des cas (tableau 19).

Par contre dans une série plus modeste de 35 malades Roitt et Doniach (100) ne trouvent pas de différence significative. (tableau 6)

La recherche d'anticorps anti-nucléaires n'a été que rarement effectuée parallèlement aux autres recherches. Dans la série de Howell Evans où cette recherche a été faite, leur présence est rare. Seulement 3 collatéraux féminins sur 168 ont des anticorps antinucléaires.

Aucun test ne fut positif chez les collatéraux masculins. Il est difficile d'interprêter ce fait.

f) - ASSOCIATION D'UNE AUTRE MALADIE DE REPUTATION AUTO-IMMUNE ET D'UNE MALADIE DE BASEDOW.

Plusieurs associations de myasthénie et de maladie de Basedow (48, 89) dont une survenant chez 2 soeurs (48) d'insuffisance surrénale lente et de Basedow (80, 97) ont pu être retrouvées.

De tels faits demeurent isolés et doivent faire l'objet d'une critique sévère avant que l'on puisse en tirer argument.

g) - LES ARGUMENTS MINEURS.

La prépondérance féminine de l'affection, que l'on a constatée à plusieurs reprises au cours de cet exposé, l'évolution par poussées et rémissions successives, la myopathie des muscles extrinsèques de l'oeil superposable histologiquement à celle du lupus et de la dermatomyosite, la présence de signes associés tel le vitiligo comme on l'observe dans la pathologie thyroïdienne auto-immune la sensibilité à la corticothérapie constituent autant d'arguments d'appoint pour défendre la pathogénie auto-immunitaire de l'affection.

Il semble de plus exister un lieu non compris actuellement avec le thymus ; on observe parfois un hypertrophie thymique avec hyperplasie des centres germinatifs. De rares guérisons ont été obtenues après thymectomie ou irradiation cervicale externe (103).

Rappelons une fois encore que tous les arguments actuellement réunis en faveur de la pathogénie auto-immune de la maladie de Basedow ne sont qu'indirects.

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE AUTO-IMMUNE DU PURPURA THROMBOPENIQUE CHRONIQUE

(P. T. I.)

Quelques publications récentes sont consacrées à ce problème (22, 27, 63, 85, 108)

Pendant ces dix dernières années, de grandes étapes furent franchies dans la mise au point de diverses méthodes destinées à établir la présence d'auto-anti-corps spécifiques d'organes (thyroïde dans la maladie de Hashimoto, anticorps anti nucléaires dans le lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) etc...) dans les syndromes présumés auto-immuns. En ce qui concerne le P.T.I., il a surtout fallu critiquer les méthodes employées avant de conclure trop hâtivement sur l'intérêt clinique des résultats obtenus.

Ont successivement été montrées :

- La présence d'un facteur thrombopéniant dans le plasma de purpura thrombopénique en poussée,
- La présence "d'anticorps anti-plaquettaires",
- L'identité des réactions immunologiques anti-plaquettaires dans le P.T.I. et le L.E.D..

I - MISE EN EVIDENCE D'UN FACTEUR THROMBOPENIANT.

En 1951, Evans (41) en publiant l'association d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie émet l'idée

selon laquelle des anticorps anti-plaquettaires sont peut être responsables de la chute du nombre des plaquettes observées dans cette affection. A l'appui de cette hypothèse viennent s'ajouter les observations d'enfants nés de mères atteintes de purpura thrombopénique qui présentent une thrombopénie transitoire durant 8 à 12 semaines (99 bis) ; Evans met en évidence une agglutinine sérique dans les P.T.I., mais l'on verra plus loin la non spécificité de ce test.

Une étape importante fut franchie lorsque Hirst (56) montra l'existence d'un raccourcissement de la durée de vie des plaquettes dans le P.T.I., et qu'Harrington (51) induit une thrombopénie chez des volontaires, dont il faisait partie, par transfusion de plasma de P.T.I. en poussée. Ultérieurement Miescher (85) fera la contre expérience. En injectant du plasma de malades ayant une thrombopénie symptômatique (hypersplénisme par exemple) il n'obtient pas de modification du chiffre des plaquettes. En réalisant les mêmes épreuves chez des sujets splénectomisés ou non, les auteurs mettent en évidence le siège splénique préférentiel mais non exclusif de la destruction cellulaire.

La nature immunologique du facteur en cause n'est nullement établie à plus forte raison son caractère iso ou auto-immun reste ignoré et ce d'autant plus que les plasmas injectés provenaient de malades ayant eu une ou plusieurs grossesses et/ou des transfusions antérieures.

Shulman (108) confirme les travaux précédents et montre que le sérum de sujets atteints de P.T.I. et non antérieurement transfusés a le même pouvoir thrombopéniant. Il ajoute un élément de plus en étudiant les fractions gamma-globulinique de plasma ; il montre la spécificité

antiplaquettaire du facteur étudié par des procédés d'absorption sur plaquettes lavées humaines. Nous ne retiendrons pas les études menées en expérimentation animale car d'une part, la grande aptitude de l'homme à former des hétéro-anticorps naturels empêche de juger de la spécificité d'une réaction observée, d'autre part l'importance des transfusions nécessaires pour obtenir une réponse chez l'animal donne des réactions non spécifiques multiples.

II - TECHNIQUES DE MISE EN EVIDENCE DES "ANTICORPS ANTI PLAQUETTAIRES"

Les réactions immunologiques IN VITRO sont nombreuses. Nous nous y arrêterons étant donné leur importance en pathologie auto-immunitaire. Nous procéderons par ordre chronologique en discutant de la validité de chaque test.

1°) Le test d'agglutination (56) et d'agglutinationlyse (111) sont simples mais donnent trop de résultats positifs ; l'agglutination et la lyse seraient dues à des produits intermédiaires de la coagulation.

2°) L'hémagglutination passive, dont on connaît l'extrême sensibilité, s'est avérée être liée à un mécanisme non immunologique en rapport avec la fibrinolyse (26)

3°) La fixation du complément n'est pas utilisable tant que l'on n'aura pas montré sa nécessité dans la réaction antigène-anticorps antiplaquettes (108). Le taux du complément n'est d'ailleurs pas abaissé chez ces malades.

4°) Les tentatives faites en coagulation pour évaluer l'éventuelle "lésion" plaquettaire par l'anticorps au moyen de différentes méthodes testants diverses fonctions plaquettaires (rétraction du caillot, libération du facteur plaquettaire 3, inhibition de l'incorporation de sérotonine marquée par le carbone 14) ne furent pas concluantes jusqu'en 1967. Elles ont été reprises récemment (63).

5°) L'élégante méthode des antiglobulines fluorescentes a montré une fixation de la globuline non seulement sur les plaquettes mais aussi sur les mégacaryocytes des malades. Malheureusement la réaction est aussi positive en présence de mégacaryocytes normaux et après absorption du sérum antiglobulines humaines sur des gamma-globulines."

Viennent alors sur les rangs deux techniques intéressantes sur lesquelles nous nous attarderons.

6°) La consommation de l'antiglobuline (90, 109) donne des résultats reproductibles et un pourcentage de faux positifs négligeable.

Elle consiste à mettre dans un premier temps une antiglobuline en présence de plaquettes présumées porteuses de l'anticorps de nature gamma globulinique, puis à révéler sa consommation (ou non) par son incapacité (ou sa capacité) d'agglutiner des hématies Rh (+) recouvertes de l'anti-Rh (anti D) incomplet. Le test peut :

- soit s'imployer directement sur les plaquettes des malades et alors l'on testera l'anticorps fixé in vivo ; dans ce cas la marge de sensibilité est étroite...
- soit s'employer indirectement après incubation des plaquettes dans du sérum de malade thrombopénique. Dans ce cas les réactions sont plus manifestes mais l'on comprend

que le test indirect est impuissant à faire la différence entre auto et iso-anticorps.

En dépit de la succession de 3 réactions immunologiques qui majore inévitablement les causes d'erreur, la corrélation avec la clinique est satisfaisante bien que différente selon les auteurs : 77 % des résultats sont positifs pour Steffen (109), 57 % pour Van Den Wiel (118), 50 % pour Dausset (27). Dans cette dernière série aucun résultat ne fut positif chez des malades non thrombopéniques et sans antécédents hémorragiques.

La certitude qu'un certain nombre de P.T.I. avaient des plaquettes chargées de gamma-globulines était acquise.

Un certain nombre de caractéristiques ont été établies à propos de ce facteur :

- Sa nature gamma-globulinique (utilisée par définition dans le test)
- sa mobilité électrophorétique entre les alpha et les bêta globulines
- sa constante de sédimentation (7 S)
- sa double spécificité d'espèce et tissulaire (27)

Le fait qu'on ne le trouve presqu'exclusivement dans les thrombopénies lui confère une valeur pathologique probable bien qu'il ne soit pas exclu qu'elle soit la conséquence et non la cause de la maladie.

A propos de ce test une dernière remarque s'impose dans l'optique de l'origine auto-immunitaire du P.T.I. Dausset dans sa série a trouvé des thrombopénies secondaires avec consommation d'antiglobuline dans quatre circonstances :

- thrombopénie secondaire à une affection du système

lympho-réticulaire

- certaines bicytopénies en apparence idiopathique
- syndrome d'Evans
- lupus érythémateux disséminé.

La présence d'une gamma-globuline sur des plaquettes de sujets atteints d'affection auto-immune (nous parlons des deux dernières étiologies) ne peut laisser indifférent.

7°) Tout récemment Karpatkin et Siskind (63) proposent deux techniques de détection in vitro d'anticorps anti- plaquettaires.

L'une est immunologique : Macroagglutination sur dextran (le dextran augmente trois fois la sensibilité du test) de plaquettes témoin lavées, en présence de la fraction gamma-globulinique du sérum du malade. L'utilisation de la fraction gamma-globulinique du sérum permet d'augmenter la concentration en anticorps dans la réaction.

L'autre est faite en coagulation : Dosage du facteur plaquettaire 3 (F3P) selon la méthode de Hardisty (49) modifiée par Nossel (91), en utilisant comme agent inducteur d'une libération du F3P la même fraction gamma-globulinique.

Ces deux tests sont complémentaires mais ne constituent en aucune façon un contrôle de l'un par l'autre et vice-versa. Les auteurs ajoutent même que en dépit d'une corrélation statistique satisfaisante, ils ne peuvent affirmer qu'ils détectent un même facteur ou deux facteurs antiplaquettaires différents.

Les résultats qu'ils obtiennent sont résumés sur le tableau 11. On est frappé par le pourcentage élevé de résultats positifs chez les malades non seulement atteints de P.T.I. mais encore de L.E.D.. Les témoins normaux sont

tous négatifs dans les deux systèmes. 4/26 sérums de thrombopénies symptômatiques donnent une agglutination ; ils n'entraînent pas la libération du F3P des plaquettes témoins.

III - CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE CES ANTICORPS

Les auteurs ont ensuite étudié les caractéristiques du "facteur anti-plaquettaire" ainsi mis en évidence (notons qu'ils préfèrent parler de "facteur" plutôt que d'anticorps anti-plaquettaire).

- Il est thermo-stable
- il est absorbé sur les plaquettes
- il a un poids molléculaire de l'ordre de 300 000,
- il est particulièrement purifié. La fraction gamma-globulinique alors obtenue, contenant le facteur anti-plaquettaire a fait l'objet d'une étude immuno-électrophorétique ; elle donne une ligne importante de précipitation en présence d'un anti-sérum de lapin anti-gamma G globulines (IgG) humaines ; elle donne une ligne tenue en face d'un sérum anti-IgA tandis qu'il n'y a aucune précipitation en face des anti-sérums anti IgM et IgD.

L'activité antiplaquettaire de cette fraction gamma globulinique du sérum de P.T.I. disparaît après absorption par un anti-sérum anti IgG tandis qu'elle persiste après absorption sur un sérum anti-IgA.

Il s'agit donc bien d'une IgG globuline.

		Témoins normaux	Thrombopénie symptômatique	P.T.I.	L.E.D.
		25	26	26	33
Macroagglutination sur dextran	(+)	0	4	17	22
F3P	(+)	0	0	19	28
Macroagglutination F3P	(+) (+)	-	0	14	20
Macroagglutination F3P	(-) (-)	25	22	4 +	4
Macroagglutination F3P ou bien	(+)	-	4	22	29
Macroagglutination F3P	(+) (-)	-	4	3	2
Macroagglutination F3P	(-) (+)	-	0	5	7

DETECTION IN VITRO D'ANTICORPS ANTIPLAQUETTAIRES DANS LE P.T.I. ET LE .L.E.D.

TABLEAU 11

IV - BILAN DES ARGUMENTS ACTUELLEMENT ACCUMULES POUR DEFENDRE LA PATHOGENIE AUTO-IMMUNE DU PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE CHRONIQUE.

Quatre points constituent les éléments majeurs de la discussion.

1°) Le pouvoir thrombopéniant de la fraction gamma globulinique d'un plasma de P.T.I.,

2°) Le passage transplacentaire de ce facteur responsable d'une thrombopénie néo-natale transitoire,

3°) La présence d'un facteur anti-plaquettaire dans 70 % des fractions Ig globuliniques du sérum de P.T.I.,

4°) La nature IgG de l'anticoprs présumé.

Les arguments qui suivent sont accessoires mais nullement négligeables (85).

1) La prédominance féminine

2) L'évolution par poussées

3) L'amélioration au moins transitoire sous corticothérapie

4) L'association avec d'autres désordres auto-immunitaires soit chez le propositus, soit dans sa famille,

5) La présence d'anticorps antiplaquettaires chez les malades atteints d'affections auto-immunes certaines même en dehors de toute thrombopénie. La présence d'anticorps antiplaquettaire signalée par Dausset (27) dans des cas de syndrome d'Evans et de L.E.D. et la grande fréquence de tests positifs chez les 33 L.E.D. étudiés par Karpatkin (63) ne peut donc être négligée.

L'HYPERTHYROIDIE PRESENTEE PAR NOTRE MALADE

Parmi les particularités de l'hyperthyroïdie de Madame Coq. ni l'apparition des deux poussées séparées par un intervalle libre de 17 ans, ni la coïncidence de la survenue de la terminaison de la première poussée avec la survenue et la résolution de problème psycho-affectifs majeurs, ni la caractère clinique atypique de la deuxième poussée ne retiendront davantage l'attention.

Notre malade était-elle atteinte d'une maladie de Hashimoto ? Cette hypothèse est peu probable ; mais en l'absence d'une étude anatomo-pathologique totale de la glande thyroïde, que nous n'avions pas de raison d'obtenir ici, cette hypothèse ne peut être formellement éliminée. En effet, à un stade précoce de la thyroïdite d'Hashimoto les signes de thyréotoxicose sont beaucoup plus fréquents qu'il n'est admis classiquement comme nous l'avons vu, les signes cliniques étant souvent patents, à tel point qu'ils ont fait poser dans un nombre limité de cas l'indication d'un thyroïdectomie (74).

L'existence d'un myxoedème circonscrit prétibial quoique rarissime a cependant été décrit dans la maladie de Hashimoto. Ainsi Madame Doniach (101) rapporte l'observation d'un homme de 49 ans légèrement hyperthyroïdien chez lequel on a vu apparaître un goître avec exophtalmie, myoedème circonscrit et croissance progressive du taux des anticorps, une cure chirurgicale radicale est décidée;

l'étude histologique de la pièce opératoire révéla des lésions typiques de maladie de Hashimoto. Une autre observation du même type a été rapportée en 1963 par Haydar (53).

Le taux bas des auto anticorps-antithyroïdiens n'est pas non plus un argument contre le diagnostic de maladie de Hashimoto.

Par contre dans cette affection une activité L.A.T.S. élevée n'a pas encore été décrite ; en particulier Madame Doniach note récemment dans 4 cas une absence d'activité L.A.T.S. sérique significative.

La présence d'auto anticorps anti-thyroïdiens constatée ici à faible dose n'est pas inhabituelle dans la maladie de Basedow la plus typique comme nous l'avons vu.

La survenue du myxoedème prétibial avec exophtalmie et ongles en verre de montre (syndrome de Diamond) après traitement par l'iode 131, quoique très rare n'est certes pas inhabituelle et il aurait été étonnant dans cette circonstance d'avoir une activité L.A.T.S. sérique basse ou absente (73, 16, 20)

Si la découverte du L.A.T.S. et de ses particularités biochimiques est, parmi d'autres arguments un élément de poids en faveur de l'existence d'un processus auto-immun dans la maladie de Basedow on peut regretter que cette activité n'ait pas été recherchée avant traitement par l'iode radioactif quoique un chiffre élevé ou une activité basse aurait pu être interprêtée comme dû à une fixation de l'anticorps sur une thyroïde foncionnelle (36).

Il n'en reste pas moins que la séquence hyperthyroïdie - myxoedème prétibial - forte activité L.A.T.S.

sérique est survenue alors que la patiente était à nouveau depuis un an sous chloraminophène thérapeutique présumée immuno-dépressive.

Il est vrai, tout au moins en ce qui concerne le traitement corticoïde que les doses administrée chez notre patiente étaient loin d'atteindre celles préconisées et administrées avec un certain pourcentage de succès par certains auteurs dans la maladie de Basedow.

Werner et Platman (117) en traitant l'exophtalmie basedowienne par la prednisone à forte dose ont observé dans quelques cas une évolution favorable des signes thyréotoxiques.

Ils ont alors étudié l'action de la prednisone, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, chez cinq malades présentant une symptômatologie typique de maladie de Basedow. Une rémission a été constatée dans tous les cas mais au prix d'une corticothérapie élevée (de 40 à 120 mg par 24 heures) et prolongée (2 à 3 mois).

A ces doses, si la rémission biologiques est obtenue (retour progressif à des valeurs normales du taux d'iode protéique plasmatique et fixation thyroïdienne normale), la rémission clinique est moins évidente (1 fois le goître est resté inchangé, 4 fois il a regressé, dans tous les cas le nervosisme et la tachycardie ont persisté).

Les tentatives thérapeutiques par les immunosuppresseurs sont modestes et encore en cours. Werner (117) rapporte un essai tenté avec le méthotrexate. Cet essai débutant ne peut donner que des résultats individuels sans confrontation statistique. Il retient 4 malades chez lesquels on a noté une tendance à la décroissance des taux

de L.A.T.S.

Elle n'est nette et franche que dans deux cas.

Madame COQ. était traitée par le chlorambucil depuis un an quand est apparu la symptômatologie hyperthyroïdienne mais on peut douter de la grande efficacité de cette drogue. Elle avait cessé de prendre des immunosuppresseurs depuis 2 mois quand sont apparus exophtalmie et signes cutanés.

I - LES OBSERVATIONS

L'association d'une hyperthyroïdie et d'un purpura thrombopénique a déjà été signalée dans la littérature. On ne peut s'attarder sur les deux premières observations publiées en 1931 celle de Jackson d'une part (59), celle de Toland et Askey (110) d'autre part. Le chiffre de plaquettes n'est pas donné dans la première, la thrombopénie est discutable (140 000 plaquettes par mm3) dans la seconde. Les deux malades recevaient des iodures, substances réputées susceptibles d'entraîner un purpura thrombopénique (46, 99, 86, 119, 91 bis) lorsque survint le syndrome hémorragique aigu. La deuxième observation comportait de plus une splénomégalie mal expliquée qui disparut d'ailleurs en même temps que s'effectuait la remontée plaquettaire après arrêt du traitement iodé.

Denning en 1933 observa l'apparition d'un purpura thrombopénique chez deux sujets recevant des iodures ; il observe également une femme atteinte d'une maladie de Basedow et d'un purpura thrombopénique chronique sévère (10 000 plaquettes par mm3). Aucun traitement iodé n'est administré ; une irradiation thyroïdienne mais aussi splénique est suivie d'une remontée plaquettaire à 600 000 plaquettes/mm3.

Chez la malade Finochietto (45) la maladie de Basedow et le purpura thrombopénique sévère (16 000 plaquettes par mm3) semblent être apparus simultanément ;

il existe des éléments sur les deux jambes qui pourraient correspondre à un myxoedème prétibial débutant. La thyroïdectomie effectuée malgré la thrombopénie est suivie d'une disparition des signes d'hyperthyroïdie ; le syndrome hémorragique est amélioré mais la thrombopénie persiste (32 000 plaquettes/mm3) 17 mois après l'intervention.

Darenskii, en 1960 (25) observe une femme de 45 ans chez qui la même association est réalisée. L'hyperthyroïdie, la première en date, a débuté 5 ans avant l'observation; le syndrome hémorragique est apparu 3 ans plus tard. La malade est hospitalisée à la suite de l'aggravation simultanée des deux syndromes. Le syndrome hémorragique est intense et des oedèmes des deux jambes sont signalés et qui sont vraisemblablement à mettre sur le compte d'une cardio-thyréose en l'absence de détails supplémentaires. Il existe 75 000 plaquettes/mm3. L'hyperthyroïdie est confirmée biologiquement. La malade subit une thyroïdectomie subtotale. Le syndrome hémorragique disparaît, les plaquettes remontent à 180 000/mm3. Il faut noter cependant qu'avant l'intervention chirurgicale et depuis un certain temps dont la durée n'est pas précisée la malade recevait de nombreuses thérapeutiques ; de l'iode et surtout du méthylthiouracile.

Les circonstances d'apparition de la thrombopénie au cours d'une maladie de Basedow rapportées par Kovalenko sont assez particulières et évoquent plutôt une histoire clinique de purpura thrombocytopénique thrombotique. Il s'agit d'une femme de 40 ans présentant un goître avec exophtalmie et thyréotoxicose depuis 3 ans. Elle doit alors subir une thyroïdectomie et reçoit en traitement

pré-opératoire du lugol. Au bout de 15 jours de ce traitement (c'est à dire le jour de l'intervention) se déclare un grand syndrome hémorragique : hémorragies diffuses, en nappes dans le champ opératoire, hémorragies de la tranche de section ; l'hémostase est très difficile à assurer. Dans les suites immédiates elle présente des épistaxis, des gingivorragies, une hématurie microscopique. Elle alors 10 000 plaquettes/mm3. Cette malade fait l'objet d'une réanimation intensive par sang frais, purées plaquettaires, purées globulaires. Les plaquettes remontent à partir du 9ème jour pour atteindre le chiffre de 109 000/mm3 au 31ème jour. 13 mois après aucune rechute n'est survenue.

Il s'agit donc d'un purpura thrombocytopénique aigu dont l'étiologie se discute. L'administration du lugol est-elle responsable de la survenue du syndrome hémorragique comme dans la première observation de Dennig ? ou bien sommes-nous en présence d'un syndrome de coagulation intravasculaire. Tout s'est passé le même jour et il n'apparaît pas clairement dans l'observation que le syndrome hémorragique ait débuté avant l'acte chirurgical. Il est logique de penser que l'on eut préféré surseoir à l'intervention si un syndrome hémorragique intense s'était manifesté auparavant.

L'observation de Ferlin se déroule (43) en plusieurs étapes. Une jeune femme de 26 ans fait à la suite d'un accouchement une poussée de thyréotoxicose traitée par thiouracile ; elle présente alors un purpura des membres inférieurs dont le délai d'apparition n'est pas précisé. A 29 ans sous thérapeutique anti-thyroïdienne elle fait un nouvel épisode hémorragique. Le chiffre des plaquettes est à 70 000/mm3. Le thiouracile est alors arrêté, une corticothérapie est instituée et le syndrome hémorragique

s'améliore de même que remonte le taux des plaquettes qui sont à 112 000, 120 000, 140 000 plaquettes/mm3. Un an plus tard une reprise du thiouracile fait rechuter les plaquettes à 70 000/mm3. 20 mois plus tard alors que les antithyroïdiens sont arrêtés depuis une année environ le chiffre des plaquettes atteint 150 000/mm3 et plafonne à 190 000/mm3 après cure radicale du Basedow par l'iode radioactif.

Dans cette observation la thrombopénie reste toujours modeste. La simultanéité de l'arrêt du toxique présumé et de l'instauration d'une corticothérapie rend difficile l'interprêtation de la cause de la remontée plaquettaire. Une amélioration de la thrombopénie de 160 000 plaquettes/mm3 à 190 000 plaquettes/mm3 par la cure radicale ne prouve nullement que l'hyperthyroïdie entretenait à un léger degré une thrombopénie. Quand on connait les difficultés des numérations plaquettaires, la différence observée n'est pas significative. Pour terminer il faut signaler que deux frères de la malade présentaient des accidents hémorragiques mineurs et avaient respectivement 100 000 plaquettes/mm3 et 160 000 plaquettes par mm3. On ne sait si les autres membres de la famille sont normaux ou non explorés.

Chez la malade de Pauling et Gonzalès (93) les manifestations de l'hyperthyroïdie et celles du purpura thrombopéniques semblent être apparues de façon contemporaine. La malade recevait depuis 20 jours une préparation iodée lorsque la thrombopénie à 32 000 plaquettes/mm3 fut mise en évidence. Cette thrombopénie persista pendant 47 jours après l'arrêt de l'administration de la préparation iodée. Elle fut aggravée par le propylthiouracile administré secondairement pendant 7 jours, remonta parfai-

tement sous corticothérapie, rechuta à l'arrêt de celle-ci. La thyroïdectomie subtotale fut suivie d'une remontée plaquettaire à 360 000 plaquettes/mm3 qui se maintint sans traitement avec un recul de 10 mois.

Plus près de nous O. Brey (15) observe une femme de 30 ans atteinte depuis 3 mois d'un purpura thrombopénique idiopathique et présentant depuis plusieurs mois un goître exophtalmique avec tachycardie et tremblement. Le chiffre des plaquettes oscille entre 50 000 et 120 000 /mm3, leur taux baissant à deux reprises au cours des règles. Les mégacaryocytes médullaires sont nombreux et dysmorphiques. Le temps de saignement est à 25 minutes ; l'hyperthyroïdie est confirmée biologiquement. Les anticorps anti thyroïdiens, anti mitochondriaux, anti nucléaires et anti plaquettes sont mis en évidence. La corticothérapie améliore le syndrome hémorragique mais laisse persister la thrombopénie cyclique. Le traitement de l'hyperthyroïdie par le carbimazole n'a pas d'effet sur la thrombopénie.

Marshall (79 bis) étudie la fonction thyroïdienne dans une série de 42 purpuras thrombopéniques idiopathiques. Il découvre quatre hyperthyroïdies vraies. Trois sujets parmi ces quatre hyperthyroïdiens ont eu leur hyperthyroïdie de un à dix ans après l'apparition du purpura thrombopénique et ont subit une splénectomie avant l'apparition de l'hyperthyroïdie. Le quatrième a eu une thyroïdectomie subtotale 3 ans avant l'apparition du purpura thrombopénique. Si les auteurs ne donnent de notion précise ni sur l'ancienneté du purpura, ni sur le chiffre des plaquettes, ni sur l'effet de la splénectomie ils affirment ultérieurement (79 ter) que quel qu'ait été le résultat de la splénectomie sur la thrombopénie ni l'appa-

rition de l'hyperthyroïdie ni le traitement de celle-ci n'ont eu d'effet sur le chiffre des plaquettes. De plus le quatrième sujet chez lequel l'hyperthyroïdie a précédé le purpura, la thrombopénie a répondu à la splénectomie trois ans après le traitement efficace de la thyréotoxicose.

Enfin par le test de Werner les auteurs dépistent deux hyperthyroïdies latentes sur sept sujets étudiés.

Ils concluent ainsi qu'une hyperthyroïdite patente ou latente est présente avec une fréquence minimum de 14 % des sujets atteints de purpura thrombopénique idiopathique, qu'une hyperthyroïdie vraie est présente chez 10 % des sujets atteints de purpura thrombopénique idiopathique, ce qui est de loin supérieur à la fréquence des hyperthyroïdies dans une population témoin qui est fixée à 0,1 % (79 bis).

Cette notion de la fréquence des hyperthyroïdies au cours du purpura thrombopénique idiopathique n'a pas été vérifiée. En particulier dans les séries récentes Meshaka (83) et Delobel (communication personnelle) n'ont noté aucun cas d'hyperthyroïdie franche.

II - INTERPRETATION

Ainsi parmi les douze observations publiées associant une franche thrombopénie et une hyperthyroïdie dans 6 cas (Brey, Darenskii, Ferlin, Jackson, Marshall, Toland) l'hyperthyroïdie a précédé le purpura ; dans 3 cas (Dennig, Finochietto, Paulin) les deux syndromes sont apparus de façon vraisemblablement contemporaine, dans 3 cas (Marshall) le purpura a précédé l'hyperthyroïdie.

Trois interprétations ont été avancées.

a) le purpura thrombopénique est secondaire aux drogues

administrées.

b) la thyréotoxicose est responsable de la thrombopénie.

c) les deux syndromes ont une origine auto-immunitaire commune.

a) LE PURPURA THROMBOPENIQUE EST SECONDAIRE AUX DROGUES ADMINISTREES.

+ Au moins dans 5 cas (Darenskii, Ferlin, Jackson, Paulin, Toland) des drogues, iodures ou dérivés du thiouracile ont été administrées sinon avant l'apparition du syndrome hémorragique en tout cas avant la constation de la thrombopénie.

L'iode administrée sous forme d'iodures semble pouvoir être responsable d'un syndrome purpurique. Des publications déjà anciennes de Fournier (46), de Robinson (99) de Milian (86) de Wilson (119) d'Osler (99 bis) en font foi. Dennig (31) Davies et Saunders (29) rapportent des observations où une thrombopénie parfois profonde a été notée au cours de ce purpura. Ce purpura aigu régresse généralement de façon très rapide à l'arrêt de la médication. Quelque soit la rareté de cette constatation il semble prudent de rattacher à ce groupe les observations de Toland (110) d'une part, de Jackson (59) d'autre part dans lesquelles un purpura thrombopénique aigu est survenu sous traitement iodé d'une hyperthyroïdie.

Un purpura thrombopénique n'a par contre jamais été signalé à notre connaissance après traitement par une protéine iodée. Dans l'observation de Paulin et Gonzales (93) la responsabilité de ce produit ne peut cependant pas être éliminée.Si cependant il était bien responsable de la thrombopénie on peut s'étonner de la persistance de

cette thrombopénie 47 jours après l'arrêt du médicament et de la disparition spectaculaire de la thrombopénie après thyroïdectomie. Si le produit n'était pas responsable on ne peut éliminer la coïncidence entre la thyroïdectomie et la guérison spontanée d'un purpura thrombopénique subaigu idiopathique qui peut survenir dans ces délais dans 15 % des cas (83).

Les dérivés du thiouracile peuvent-ils être responsable d'un purpura thrombopénique ? Cette notion n'est pas trouvée dans un ouvrage exhaustif récent consacré aux cytopénies médicamenteuses (9). Les seules observations utilisables sont celles de Fewell (44) d'une part, et de Moore (84) d'autre part. Le premier auteur publie en 1950 un cas de purpura thrombopénique aigu très rapidement régressif sous propylthiouracil et le sujet avait également reçu de la pénicilline. Le second dans une étude de la toxicité sanguine des dérivés du thiouracile portant sur 1091 malades relève 24 agranulocytoses, 27 leucopénies et une seule thrombopénie survenue au 12ème jour du traitement. Le chiffre des plaquettes revient à la normale 48 heures après l'arrêt du produit, la reprise du médicament 10 jours plus tard entraîne à nouveau une thrombopénie éphémère.

Dans la série d'association purpura thrombopénique et maladie de Basedow que nous avons étudiées, deux malades étaient sous dérivés du thiouracile lorsque la thrombopénie fut notée. Sur le malade de Darenskii (25) nous ne pouvons rien dire puisque aucun détail n'est donné sur l'ancienneté et la durée du traitement. La thrombopénie chronique de la malade de Ferlin (43) était-elle dûe au produit ? Certes l'arrêt du dérivé fut suivi d'une remontée plaquettaire mais cette remontée fut incomplète et

pendant un an le chiffre des plaquettes oscilla autour de 130 000/mm3. Ce n'est qu'après thyroïdectomie que le chiffre des plaquettes atteint et se maintint autour de 190 000/mm3. D'autre part, fait non négligeable, les deux frères de la malade avaient une thrombopénie ce qui évoque une thrombopénie familiale. Il est possible que le propylthiouracil dans ce cas précis n'ait fait qu'aggraver passagèrement une thrombopénie discrète antérieure mais réelle.

b) LA THYREOTOXICOSE EST-ELLE RESPONSABLE DE LA THROMBOPENIE

Cette hypothèse fut évidemment soulevée par ceux des auteurs (Darenskii, Ferlin, Paulin) qui pensèrent avoir montré l'effet bénéfique de la thyroïdectomie sur la remontée plaquettaire.

Nous avons déjà vu que cette notion méritait d'être discutée puisque dans l'observation de Darenskii (25) des antithyroïdiens étaient administrés depuis un temps malheureusement non précisé et ont dû être arrêtés de toute façon après l'intervention dans l'observation de Paulin (93) on ne peut exclure totalement la responsabilité de la protéine iodée dans la génèse de la thrombopénie ou la coïncidence entre thyroïdectomie et régression spontanée d'un P.T.I. subaigu ; dans l'observation de Ferlin du propylthiouracil (43) était administré. Il faut souligner enfin que ni dans l'observation de Finochietto (45) ni dans celles de Marshall (79 bis) la thyroïdectomie n'a pas eu d'effet sur le chiffre des plaquettes ; de même que le carbimazole a été incapable d'entraîner une remontée plaquettaire dans l'observation de Brey (15).

Qu'en est-il des plaquettes dans l'hyperthyroïdie.

Parmi les études déjà anciennes consacrées aux signes hématologiques de l'hyperthyroïdie (Bistrom, Blanck, Croizat (23) Jackson (60), Leprat, Means, Woodruff) quelques unes s'attardent sur le chiffre des plaquettes.

Blanck (13) note une petite diminution du chiffre des plaquettes dans 43 % des hyperthyroïdies ; cette notion est confirmée par Miagkaia (84) par Woodruff (123) mais niée par Means (82).

Lorsque elle est constatée cette diminution des plaquettes est modeste mais indiscutable.

Ainsi Bistrom (12) (tableau 12) note un taux de plaquettes inférieur à 250 000/mm3 dans 10 cas d'hyperthyroïdie sur 31 (contre 10 cas sur 21 témoins). Dans 6 cas d'hyperthyroïdie, le taux des plaquettes est inférieur à 200 000/mm3 (ma moyenne est de 170 000/mm3 ; le chiffre le plus bas est de 143 000/mm3). Dans 5 cas de ces 6 cas une thyroïdectomie est effectuée ; la moyenne du taux plaquettaire passe de 176 000 à 273 000/mm3. L'élévation n'est notable que dans trois cas et le taux des plaquettes monte ; après thyroïdectomie dans un peu moins de la moitié des cas de la série complète.

Le travail de Miagkaia (84) porte sur 19 malades dont 5 présentent une forme sévère d'hyperthyroïdie. Le chiffre des plaquettes est de 260 000/mm3 (plus ou moins 26 000) dans la série témoin , de 165 000/mm3 (plus ou moins 8 000) chez les Basedowiens.

Les études médullaires faites chez l'homme dans l'hyperthyroïdie par Axelrod (6) montre une indiscutable hyperplasie médullaire avec mégacaryocytogenèse normale voire augmentée (tableau 13) ce fait contraste avec le caractère normal voir légèrement bas du taux des plaquettes

sanguines ; il est souligné par l'auteur qui ne propose pas d'explication. Miagkaia (84) pour sa part attribue la thrombopénie à un trouble de maturation qui se situerait entre le mégacaryocyte granuleux et le mégacaryocyte plaquettaire. Cette notion n'a pas été confirmée.

Des études médullaires multiples ont été faites chez l'animal, mais elles portent surtout sur l'érythropoïèse et la leucopoïèse. A travers elles on peut se faire une opinion sur le fonctionnement médullaire global, mais on reste peu renseigné de façon précise sur la thrombopoïèse.

Latta (70) réalise une hyperplasie médullaire globale chez l'animal par injections de thyroxine. La lignée rouge est préférentiellement concernée.

Iida (58) montre que la moelle des rats traités par des extraits thyroïdiens à un pouvoir de régénération plus important que celle des rats témoins pour compenser une hémorragie importante. Il fera la même constatation chez l'homme.

Betz (11) à l'inverse établit que la thyroidectomie ne modifie en rien l'hématopoïèse du rat irradié.

Aschenas (4) obtient une hyperplasie globale de la moelle osseuse de rats en leur injectant pendant 3 à 8 mois des extraits thyroïdiens. Il fait une étude non seulement cytologique mais encore histologique de la moelle. Pour sensibiliser la réponse il évalue dans un autre protocole le retard d'apparition de l'anémie et de la leucopénie induite par une carence protéique. Les signes d'insuffisance médullaire apparaissent plus tardivement chez les rats soumis à la thyroxine. Un troisième biais (5) est imaginé. Après avoir induit une anémie et une leucopénie chez les rats par carence protéique il évalue la rapidité de la

	Numération Plaquettaire (moyenne/mm3)	Nombre de Mégacaryocyte (% des éléments)
- 24 témoins bien portants	272 300	0,33 à 1,5
- 26 goîtres non toxiques	267 500	0,15 à 1,15
- 11 hyperthyroïdies sévères (sans traitement)	203 800	(
- 12 hyperthyroïdies moyennes (sans traitement)	215 400	(0,56 à 3
- 5 hyperthyroïdies modérées (sans traitement)	262 000	(
- 15 hyperthyroïdies après traitement pré-opératoire par l'iode	260 000	0,35 à 1
- 5 hyperthyroïdies après traitement pré-opératoire par le Méthylthiouracile	218 000	0,50 à 2,2
- 27 hyperthyroïdie après traitement par cure radicale chirurgicale.	235 800	0,46

ETUDE COMPARATIVE DES CHIFFRES PLAQUETTAIRES ET MEGACARYOCYTAIRES OBSERVES DANS DES SERIES D'EUTHYROIDIENS, D'HYPERTHYROIDIENS NON TRAITES, TRAITES MEDICALEMENT & TRAITES CHIRUGICALEMENT.

(BISTROM 1946) (12)

tableau 12

	Nombre de cellules graisseusses (%)	Nombre de cellules hémopoïetiques (%)	Nombre de mégacaryocytes (pour 50 champs)
Témoins normaux (moyenne)	20 à 45 %	49 à 79 % 68 %	14 à 60 31
Hyperthyroïdiens (26 cas)(moyenne)	0 à 40 %	53 à 79 % 76 %	22 à 94 41
Hypothyroïdiens (9 cas)(moyenne)	25 à 45 %	-----	0 à 33 16

ETUDE DU FONCTIONNEMENT MEDULLAIRE DANS LES MYPERTHYROIDIES ET LES HYPOTHYROIDIE (SUR PRELEVEMENT NECROBSIQUES OU PAR BIOPSIE)

Tableau 13

réparation médullaire. Le lot de rats qui reçoit de la thyroxine régénère beaucoup plus rapidement.

Chez l'animal, quelque soient les animaux ou les techniques, les extraits thyroïdiens entrainent une hyperplasie des lignées rouge et granuleuse. On peut regretter que ces études expérimentales n'aient d'avantage étudié la lignée mégacaryocyto-plaquettaire.

L'administration d'extraits thyroidiens semble avoir enfin sur le chiffre des plaquettes de sujets indemnes d'affection thyroïdienne un effet inverse de celui de l'hyperthyroïdie. Zondek (125) note en effet une élévation du chiffre des plaquettes entre la 24ème et la 48ème heure après injection d'extraits thyroïdiens et dès la 48ème heure après injection de T.S.H. chez les sujets euthyroïdiens. L'auteur note dans un cas de thrombopénie chronique sévère (entre 20 000 et 60 000 plaquettes par mm3) une élévation éphémère des plaquettes après injection de thyroxine, mais une stabilisation à 150 000 plaquettes pendant 5 semaines sous hormones thyréotropes. Ces observations qui datent de 1936 n'ont pas été confirmées à notre connaissance.

c) LES DEUX SYNDROMES ONT-ILS UNE ORIGINE COMMUNE ?

Ainsi parmi certaines observations de la littérature où s'associent P.T.I. et hyperthyroïdie la responsabilité des drogues dans la genèse du P.T.I. ne peut être formellement éliminée. L'existence d'une discrète thrombopénie avec mégacaryocytose médullaire normale ou élevée semble établie dans l'hyperthyroïdie habituelle.

Il reste 6 observations (Brey, Dennig, Finochietto, Marshall), la nôtre non comprise, où, soit du fait de l'observation médicamenteuse, soit du fait de la précession du

P.T.I. sur l'hyperthyroïdie une autre interprétation doit être recherchée.

Marshall et collaborateurs (79 bis) évoquent pour la première fois un mécanisme auto-immunitaire commun. L'hypothèse d'un agent étiologique analogue au L.A.T.S. dans l'apparition et l'entretien d'une thrombopénie est avancée.

A l'appui de cette thèse s'impose l'observation de ZAIDI (124) qui concerne une femme présentant après thyroïdectomie subtotale pour maladie de Basedow une exophtalmie grave, un myxoedème localisé prétibial, une activité L.A.T.S. élevée. Trois enfants de cette malade naissent avec une thyréotoxicose néo-natale sévère. Les deux premiers avaient un purpura. Les plaquettes ne furent pas comptées chez le premier enfant mort en 24 heures, elles étaients absentes à la naissance, à 22 000/mm3 le 2ème jour chez le deuxième enfant qui, mourut au 11ème jour. Elles étaient à 70 000/mm3 à la naissance, à 150 000 au 3ème jour chez le troisième enfant qui seul survécut. La recherche d'anticorps anti-plaquettes fut négative chez la mère.

Se place également ici l'observation de Marshall (79 bis) qui dans une série personnelle de 17 lupus érythémateux disséminé avec thrombopénie note un cas de maladie de Basedow et un cas où le test de Werner est négatif.

Les observations de Moretti et collaborateurs (88) où s'associent L.E.D., P.T.I. et maladie de Hashimoto, de Lamotte (69) où au purpura thrombopénique idiopathique s'ajoutent une "thyroïdite involutive" et une gastrite intersticielle avec auto anticorps anti-estomac et surtout de Brey avec P.T.I., maladie de Basedow et anticorps anti D.N.A. méritent d'être rapprochée des faits constatés par

Marshall et engage à la recherche systématique des auto anticorps actuellement décelables chez les sujets atteints de P.T.I. comme chez les sujets atteints d'hyperthyroïdie.

III - INTERET PARTICULIER CHEZ NOTRE MALADE DE L'EVOLUTION FAVORABLE DU PURPURA LORS DU TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE

Dans le cas présenté ici il est peu vraisemblable que le frénantol composé (qui contient du méthylthiouracile) administré pendant quinze jours au plus pendant une première poussée d'hyperthyroïdie ait été responsable du P.T.I. apparu soudainement douze ans plus tard. Aucune thérapeutique ne fut administrée pendant ce long intervalle et le purpura thrombopénique évolua pendant quatre ans sans aucun signe d'hyperthyroïdie. Pendant ces quatre années ni la corticothérapie ni les immuno-dépresseurs n'eurent d'action nette sur la thrombopénie.

La particularité la plus intéressante de cette observation réside donc la remontée du taux des plaquettes après traitement par l'iode radioactif. En effet :

1°) La guérison spontanée d'un purpura thrombopénique idiopathique au bout de quatre ans d'évolution quoique exceptionnelle (2 à 3 % des cas) est possible. Ni ce caractère exceptionnel ni les observations de la littérature où la thyroïdectomie semble avoir été responsable de la remontée plaquettaire ne permettent d'éliminer cette éventualité d'autant plus qu'au moins dans une de ces observations le purpura thrombopénique était récent.

2°) Ni l'administration ni l'arrêt de la thérapeutique immuno-suppressive en septembre 1968 ne peuvent être tenue pour responsable de la remontée plaquettaire :

la remontée plaquettaire s'est produite 5 mois après l'arrêt du chlorambucil, la thérapeutique a visée immuno-suppressive entreprise dès janvier 1966 avait déjà été interrompue pendant un an de juin 1967 à Mai 1968 sans plus de modification du chiffre des plaquettes que sa longue intitution antérieure n'en avait entraîné. La remontée plaquettaire s'est produite cinq mois après l'arrêt du chlorambucil.

3°) La responsabilité du propanolol semble également bien peu vraisemblable étant donné la rapidité d'action de ce produit et la persistance de la thrombopénie pendant les trois premiers mois de son administration.

4°) Il est possible par contre de noter un parallélisme certain entre l'évolution de l'hyperthyroïdie et les fluctuations plaquettaires. La remontée du chiffre des plaquettes commence trois mois et demi à quatre mois après l'administration de la première dose thérapeutique d'iode radioactif c'est à dire une fois atteinte la pleine efficacité de cette thérapeutique, au quatrième mois, le chiffre de 120 000 plaquettes/mm3 est atteint ; en juin 1969 quatre mois après la deuxième dose d'iode 131 le chiffre de 200 000 plaquettes/mm3 était noté. Le taux d'iode sérique est alors normal (7,4 microgrammes) de même que le réflexogramme (290 ms). Le Propanolol peut alors être arrêté sans reprise de la tachycardie. En juillet-aout 1969 le propanolol doit être repris devant la réapparition d'un discret tremblement et de quelques palpitations. Les épreuves biologiques faites en septembre 1969 montrent une remontée de l'iode sérique à 9 microgrammes et une nouvelle accélération du réflexogramme achiléen à 260 ms. Les plaquettes sont à 120 000/mm3 et resteront à ce chiffre jusqu'en janvier 1970 date à laquelle le

demi-comprimé de propanolol a pu encore être arrêté. (tableau 3) sans rechute de la thrombopénie.

Si d'autres observations confirment la concordance entre le traitement radical d'une hyperthyroïdie et la régression d'une thrombopénie chronique il restera à expliquer cette action.

Une action de l'iode radioactif totalement indépendante du corps thyroïde sera peu plausible si l'on veut bien prendre en considération la fixation préférentielle de l'isotope, l'absence de fixation sur le système réticulo-endothélial et sa disparition de l'organisme en trois mois.

Si l'action thyroïdienne de l'iode radioactif est en jeu il faudra admettre que cette action est indépendante des hormones thyroïdiennes ne serait-ce qu'à cause de l'absence de variation aussi profonde du taux des plaquettes dans l'hyperthyroïdie habituelle. De plus notre patiente n'a présenté aucun signe d'hyperthyroïdie pendant les quatre premières années de l'évolution de son P.T.I. et l'inefficacité de l'avlocardyl, antithyroxinien périphérique sur la thrombopénie plaide dans le même sens quoique cet argument ne soit pas définitif.

Une autre sécrétion thyroïdienne serait-elle en jeu ? Une sécrétion anormale (prostaglandines E2 et F2α, thyrocalcitonine) par certains cancers médullaires thyroïdiens à stroma amyloïde a récemment été mise en évidence par Williams d'une part, Milhaud d'autre part. Mais la malade ne présentait pas les signes de cette affection où de plus la thrombopénie n'a jamis été signalée.

Les études récentes in vivo et in vitro (64)(40) ont montré un effet de la prostaglandine E1 sur la fonction

plaquettaire ; elle inhibe à très basse concentration l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (A.D.P.), le collagène et l'adrénaline ; elle réduit l'adhésivité au verre ; elle prévient la formation de thromboses artérielles cérébrales de lapin. A aucun moment il n'est fait mention de la survenue de thrombocytopénie au cours des expériences in vivo chez l'animal. Des études in vivo n'ont pas été menées chez l'homme en raison de son haut pouvoir vasodilatateur. A notre connaissance les prostaglandines E2 et F2α n'ont pas été étudiées en ce qui concerne un éventuel pourvoir thrombopéniant.

Remarquons surtout que le plein effet de l'iode 131 sur l'hyperthyroïdie a coïncidé non seulement avec la remontée plaquettaire mais aussi avec l'apparition du myxoedème prétibial et la constatation d'une activité L.A.T.S. particulièrement élevée.

L'élévation du L.A.T.S. sérique dans cette condition a pu être interprêtée (Madame DONIACH) comme étant dûe à l'impossibilité de fixation de cette substance immunoglobulinique sur la thyroïde détruite ou enlevée chirurgicalement. Mais rien ne nous autorise dans l'état actuel de nos connaissances à évoquer l'intervention favorable de cette IgG globuline dans l'éventuel processus auto immunitaire responsable de thrombopénie évoluant depuis quatre ans.

C O N C L U S I O N

Le purpura thrombopénique idiopathique chronique comme la maladie de Basedow sont sur la liste d'attente des maladies auto-immunes. Dans l'attente de la mise au point de techniques capables de mettre en évidence avec régularité dans le P.T.I. des anticorps anti-plaquettaires ; dans l'attente de l'approfondissement des connaissances concernant l'action stimulante thyroïdienne singulière du L.A.T.S. considéré actuellement comme un anticorps : les arguments indirects pouvant appuyer cette conception auto-immune de ces deux affections ne doivent pas être négligés. Parmi ces arguments indirects figure l'association de P.T.I. d'une part, de l'hyperthyroïdie de l'autre à d'autres maladies réputées auto-immunes.

L'association d'un P.T.I. à une hyperthyroïdie a déjà été signalée une douzaine de fois dans la littérature mais dans au moins la moitié des cas un traitement anti-thyroïdien avait été administré avant l'apparition de la thrombopénie ; quoiqu'une origine toxique de la thrombopénie ne puisse pas être affirmée avec certitude dans tous les cas, il paraît sage pour l'instant de ne pas trop tenir compte de ces observations. Parmi les autres, certaines mettent l'accent sur la régression de la thrombopénie après traitement radical de l'hyperthyroïdie. Ces observations sont rapprochées de la discrète thrombopénie constatée par différents auteurs du début du siècle dans l'hyperthyroïdie commune.

Marshall, le premier, évoque la possibilité d'un mécanisme auto-immunitaire commun aux deux affections et la responsabilité éventuelle d'une substance analogue au L.A.T.S. dans le déterminisme de la thrombopénie.

A l'appui de cette hypothèse se portent :

1) les observations d'un purpura thrombopénique à une maladie de Hashimoto dont les rapports avec la maladie de Basedow semblent de plus en plus étroits,

2) l'association d'un P.T.I. à la présence de multiples auto-anticorps anti-thyroïdiens (anti-thyroglobuline, anti-colloïde, anti-microsomiaux),

3) surtout la remarquable observation de Zaïdi concernant 3 enfants nés de mère atteinte d'un myxoèdème prétibial avec activité L.A.T.S. sérique très élevés après thyroïdectomie pour hyperthyroïdie. Les 3 enfants naissent tous atteints d'une thyréotoxicose néo-natale ; les 3 enfants présentent un syndrôme hémorragique à la naissance ; le taux des plaquettes apprécié chez deux d'entre eux montre une profonde thrombopénie.

Nous rapportons l'observation d'une femme de 56 ans atteinte d'un purpura thrombopénique idiopathique chronique résistant depuis quatre ans aux corticoïdes et aux immunodépresseurs. Le traitement par deux doses d'iode radioactif de l'hyperthyroïdie fut suivi de deux phénomènes :

1) la régression strictement parallèle et durable non seulement de l'hyperthyroïdie mais aussi de la thrombopénie chronique,

2) l'apparition d'un myxoedème prétibial avec activité L.A.T.S. sérique élevée.

La régression parallèle de l'hyperthyroïdie et du purpura thrombopénique chronique, la rareté de la guérison spontanée d'un P.T.I. au bout de quatre années d'évolution rend peu vraisemblable une simple coïncidence.

Si d'autres observations apportent une confirmation à ce fait, le mécanisme de cette action restera à expliquer. La responsabilité de l'hyperthyroïdie elle-même dans la genèse de la thrombopénie peut être facilement éliminée.

Par contre l'action favorable d'un taux élevé de L.A.T.S. circulant dans le processus auto-immunitaire anti-plaquettaire est une hypothèse qui mérite d'être approfondie.

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAMS D.D. PURVES H.D.
Abnormal responses in the assay of thyotropin
PROC. UNIV. OTAGO, M. SCHOOL, 1956, 34, &&

2. ANDERSON J.R. GRAY K.G. MIDDLETON G.D. YOUNG J.A.
Auto immunite and thyrotoxicosis
BRIT MED J. 1964, 2, 1630 1632

3. ARNAUD C.D. KNEUBUHLER A. SEILING V.L. WIGHT MAN B.K. & ENGBRING N.H.
Response of the normal human to infusions of plasma from patients with graves' disease
J. CLIN INVEST, 1965 44, 1287

4. ASCHKENASY A.
Recherches expérimentales sur le rôle de la thyroïde dans la régulation de la leucopoïèse
PATHOL. & BIOL. 1958, 6, (9-10), 683, 697.

5. ASCHKENASY A. & DRAY F.
Action de la thyroxime dans hormones corticotropes et somatotrope et dans hormones génitale sur la régénération sanguine après inanition protéique
LE SANG 1954, 25, 5 461 489.

6. AXELROD A.R. & BERMAN L.
The bone marrow in hyperthyroidism and hypothyroidism
BLOOD 1951, 6, 436.

7. BEALL G.N. SOLOMON D.H.
L.A.T.S. and thyroid auto antibodies
CLIN. EXP. Immunol 1968, 3, 615 619

8. BENHAMOU - GLYNN N.
Nature du L.A.T.S. immunobuline à action thyrestrope prolongée et localisation de son antigène.
ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR 1969 117, 6, 879

9. BERNARD J. DAUSSET J. MAGIS C.
Les cytopénies médicamenteuses
PARIS MASSON 1965

10. BERTOYE A. & COLL.
Association de myasthénie et d'hyperthyroïdie. A propos d'une observation.
LYON MEDICAL 1968 14 juillet 67.79

11. BETZ H.
Etude des facteurs contrôlant la régénération hématopoïètique du rat irradié.
REV. D'HEMATOL. 1953 8, 4, 489 514.

12. BISTROM O.
On the morphology of blood and bone marrow in thyrotoxicosis ;
ACTA CHIR. SCAND. 1946, suppt. 114; 1. 118.

13. BLANK G.
Blutbefunde bei hyperthyreose und struma.
DEUTSCH ARCH. MED. 1920, 132, 16.

14. BRECKENRIDGE R.T. HOORE R.D. RATNOFF O.D.
A study of thrombocytopenia.
New histologic criteria for the differentiation of idiopathic thrombocytopenia and thrombocytopenia associated with disserminated lupus erythematosus.
BLOOD 1967, 30, 1 39-53.

15. BREY O. GARNER E.P.R. WELLS D.
Cyclic thrombocytopenia associated with multiple auto antibodies.
BRIT. MED. J. 1969, 3, 397 398.

16. BRICAIRE H. SALTIEL H. FOURNIER A. DADOUNE J.P.
Myxoedème circonscrit pretibial et L.A.T.S.
ACTUAL. EUDOCR. 1969, expansion editeur 293.

17. BURKE G.
Dissociation between thyroid injury and formation of long acting thyroid stimulation in thyrotoxicosis
ANN. INT. MED. 1967 67 349.

18. BURKE G.
The long acting thyroid stimulator of graves'disease.
ANN. J. MED. 1968 45 435 450

19. BURKE G.
Long acting thyroid stimulator and exophtalmosos.
ANN. INTERN. MED. 1969 70 5 1045 1046.

20. BURKE G.
L.A.T.S. and thyrotoxicose
ANN. INTERN. MED. 1969 71 4 873 874

21. CARNEIRO L. DORRINGTON K. J. & MUNRO D.S.
Recovery of the long acting thyroid stimu lator serum of patient with thyrotoxicosis by concentration of mimuno globulin
CLIN. SC. 1966 31 215

22. COLOMBANI J.
Auto and iso-immune thrombocytopenia
SEMINARS IN HEMATOLOGY 1966 3 1 74-86

23. CROIZAT P. PLAUCHU M. FAVRE GILLY J. MOREL P.
Troubles endocriniens et syndromes hématologiques
SANG 1952 23 251

24. DAMESHEK W. & REEVES W.H.
Exocerbation of lupus erythematosus following splenectomy in "idiopathic" thrombocytopenie and auto-immune hémolytic anémia
ANN. J. MED. 1936 21 360.

25. DARENSKII D.I.
Purpura thrombopenique et hyperthyroïdie
KLIN MED. (MOSKVA) 1960 38 146 147

26. DAUSSET J. BERJEROT BLONDEL Y. PARAF A.
Rapports entre l'hémogglutination passive des hématies tannées recouvertes d'extraits plaquettaires et la fibrinolyse dans les cirrhoses du foie.
C.R. SOC. BIOL. (PARIS) 1956 1 150-156

27. DAUSSET J. COLOMBANI J.
Réactions immunologiques au cours du purpura thrombopénique idiopathique.
SEM. HOP. PARIS 1964 40° ANNEE 7 387-394

28. DAUSSET J. COLOMBANI J. COLOMBANI M.
Anti-leucocyte cytoplasm antileucocyte nucleus and anti-platelet in dissemirated lupus erythematosus.
NATURE (PARIS) 1961 191 1209

29. DAVIES W.C. SAUNDERS T.S.
Purpura due to iodides
ARCH. DERM. (CHICAGO) 1946 53 544

30. DELZANT, SEBAOUN, GILBERT-DREYFUS
Remarques sur l'étiopathogénie des thyrotoxicoses basedorviennes
ACTUAL EUDOC. 1968 Expansion Editeur 307

31. DENNIG H.
Thrombopenische purpura nach jodeinnahme
MUNCHEN MED. WSCHR 1933 80 562

32. DIAMOND
The syndrome of exophtalmos, hypertrophic osteoarthropathy and localised myxedema. A revue of the literature and report of a care
ANN. INT. MED. 1959 1 206 213

33. DOAN C.A. BOURONCLE B.A. & WISENAN B.
Idiopathic and secundary thrombocytopenic purpura : clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years.
ANN. INTERN MED. 1960 53 861

34. DONIACH D. HUDSON R.V. ROITT IM
Human autoimmune thyroiditis. Clinical studies
BRIT. MED. J. 1960 1 365

35. DONIACH D. ROITT IM
In clinical aspects of immunology (Edited by P.G.H. Gill & R.R.A. Coombs)
PHILADELPHIA 1963 611

36. DONIACH D. & ROITT I.M.
Auto immune thyroïd disease.
Textbook of immunopathology VOL. II 1969
P.A. MIESCHER M.J. MULLER EBERHAD 516-533

37. DONIACH D. ROITT I.M. TAYLOR K.B.
Autoimmune phenomena in pernicious anaemia.
Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis, au systemic lupus erythematosus.
BRIT. MED. J. 1963 1 1374

38. EL KABIR D.J. BENHAMOU-GLYNN N. DONIACH D. & ROITT I.M.
Absorption of thyroid stimulating globuline from thyrotoxic sera by organ homogenates.
NATURE (LONDON) 1966 210 319

39. ELSAS L.J. WHITTEMORE R. BURRON G.N.
Maternal and neonatal graves'disease
J.A.M.A. 1967 200 3 250 252

40. EMMONS P.R. HAMPTON J.R. HARRISON J.J.G. HONOUR A.S. MITCHELL J.R.A.
The effect of prostaglandun E 1 (P.G.E.) on platelet behaviour in vivo an in vitro.
BRIT. MED. J. 1967 2 468

41. EVANS R.S. TAKAHASKI K. DUANE R.T. PAYNE & CHI KONG
Primary thrombocytopenic purpura and acquired hémolytic anemia. Evidence for a common etiology
ARCH. INTERN. MED. 1951 87 48

42. FARINA C.
Manifestazioni emorragiche e tendenza alle emorragic negli individui con malattia di Faiani - Basedow
ATENEO PARMENSE 1947 18 333

43. FERLIN G.
Purpore priastrinopeniche e distireas
ACH. MED. PATAVINA 1963 25 124-137

44. FEWELL R.A. ENGEL E.F. ZIMMERMAN S.L.
Acute thrombocytopenic purpura associated with administration of propylthiouracil
J.A.M.A. 1950 143 891

45. FINOCHIETTO R. DEL CASTILLO E.B. PARODI A.S.
Bocia oxophtalmico y purpura hermogica thrombocifopenica
LA SEMANA MEDICA 1936 43 1059

46. FOURNIER A.
Purpura dû à l'iode
REV. MENS. DE MED. ET CHIR. 1877 1 653-664

47. DE GRACIANSKY P. LECLERCQ R. YOUENOU A.
Myxoedème circonscrit prétibial
SEM. HOP. 1957 N° 5/1 263

48. GREENBERG J.
Myasthémia gravis and hyperthyroidism in two sisters.
ARCH. OF NEUROLOGY 1964 11 2 219-222

49. HARDISTY R.M. HUTTON R.A.
The kaolin clotting time of platelet rich plasma.
A test of platelet factor 3 aviability
BRIT. J. HAEMAT 1965 11 258

50. HARRINGTON W.J. MINNICH V. & ARIMURA G.
The autoimmune thrombocytopenias.
In : progress in hematology. Vol I New York
GRUNE & STRATTON 1956 166-192

51. HARRINGTON W.J. HOLLINGSWORTH J.W. & MOORE L.U.
Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patient with thrombocytopenic purpura.
J. LAB. CLIN. MED. 1951 38 1.

52. HASSAN T.A.H. GREIG W.R. BOIYLE J.A. BOYLE I.T.
WALLACE T.J.
Toxic diffuse goiters in monozygotic twins.
LAN 1966 2 306

53. HAYDAR N.A.
Exophtalmus, digital clubbing and pretibial myxoedema in thyroiditis
J. CLIN. ENDOA 1963 23 215

54. HAZLL K.
Idiopathic thrombocytopenic purpura and blood iodine
LANCET 1970 1 196

55. HETZEL B.S. MASON E.K. WANG H.K.
Studies of serum long activy thyroid stimulaton (L.A.T.S.) in relation to exophtalmos after thérapy for thyrotoxicosis.
ANST ANN. MED. 1968 17 307

56. HIRSCH E.O. & GARDNER F.H.
The transfusion of human blood platelets
J. LAB CLIN. MED. 1952 39 556

57. HOWELL EVANS A.W. WOODROW J.C. Mc DOUGALL C.D. CHEW A.R. EVANS R.W.
Antibodies in the families of thyrotoxic patient
LANCET 1967 1 636-641

58. IIDA YASUO
The influence of thyroid gland on recovery of anemia due to loss of blood
TR. SOC.PATH. JAP. 1936 26 477

59. JACKSON A.S.
Acute hémorragic purpura associated with exophtalmic goiter
J.A.M.A. 1951 96 38-39

60. JACKSON A.S.
The blood picture in 600 cases of goiter
J.A.M.A. 1931 97 1934-56

61. JAYSON M.I.V. DONIACH D. BENHAMOU GLYNN N. ROITT I.M. KABIR D.J.
Thyrotoxicosis and hashimoto goiter in a pan of monozygotic twins with serum long-acting thyroid stimulator.
LANCET 1967 2 15-18

62. JOB J.C. SCHAISON G.
L'hyperthyroidie chez l'enfant et le nouveau né
REV. MED. 1963 Mai 427-429

63. KARPATKIN S. & SISKIND G.N.
In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus.
BLOOD 1969 XXXIII, 6 795-812

64. KLOEZE J.
Influence of prostaglandin on platelet adhésiveness an platelet aggregation
PROC OF NOBEL SYMPOSIUM II STOCKHOLM 1966

65. KRISS J.P. EDMUNDS N. & KENT W.
Inactivation of LATS by anti-kappa and anti-lambda antisera
J. CLIN. ENDOCRINOL 1968 28 1440

66. KRISS J.P. PLESHKOV U. CHIEN J.R.
Isolation and identification of long-acting thyroid stimulator and his relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema.
J. CLIN. ENDOCRINOL 1954 24 1005

67. KRISS J.P. PLESHAKOV U. ROSENBLUM A.L. HOLDERNESS M. SHARP G. & UTIGER R.
Studies on the pathogenesis of the ophtalmopathy of graves'disease.
J. CLIN. ENDOCRINOL 1967 27 382

68. KOUALENKO U.P.
Thrombocytopénie aigue au cours d'une maladie de Basedow
PROB. GEMAT. PIERELIWANJA DRONI 1964 9 3 55

69. LAMOTTE M. SELIGMANN M. CANNAT A. SECRESTAA J.M.
Purpura thrombopénique, thyroidose inévolutive gastrite intersticielle unité auto immune.
PRESSE MEDICALE 1967 75 8 2432-38

70. LATTA STEPHENS J. & BENNER MIRIAN CROWELL
The hémopoietic disturbances induced in the albines rat by administration of thyroxine.
AM. J. ANAT. 1934 54 115

71. LAYANI F. ASCHKENAZY A. MIGNOT J.
La thyriotoxicose esperimentale chronique des cobayes Le système hématopoïétique, le foie, la rate et les glandes endocrines
ANN. D'ENDOCRINOL 1947 8 206-225

72. LEPRAT J.
Desordres sanguins et troubles endocriniens

Revue critique des acquisitions physiologiques, cliniques et thérapeutiques récentes.
LE SANG 1959 XXX, 1, 54-97

72 bis. PITT RIVERS R. TROTTER W.R.
In "the thyroid gland" vol 2 Butterworth
INC. WASHINGTON D.C. 1964 152

73. LIPMAN L.M. GRENN D.E. SNYDER N.J. NELSON J.C. & SOLOMON D.H.
Relation ship of long-acting thyroid stimulation to the clinical features and cours of graves"disease
ANN. J. MED. 1967 43 486

74. LUMBROSO
Thyroidits auto-immunes
MED. INT. 1969 4 11 771-777

75. MAC KENNA J.L. & PISCIOTTA A.V.
Fluorescence of megabaryocytes in idiopathic thyrombocytopenic purpura stained with fluorescent antiglobulin serum
BLOOD 1962 19 664

76. Mc KENZIE J.M.
The bioassay of thyrotropin in serum
ENDOCRINOLOGY 1958 36 372

77. Mc KENZIE J.M.
Neo natal graves'disease
J. CLIN. ENDOCR. 1964 24 660

78. MAC KENZIE J.M.
Humoral facteur in the pathogenesis of graves'disease
PHYSICAL REV. 1968 48 252

79. MARKSON J.L. MOORE J.M.
Thyroid auto-antibodies in pernicions anaemia
BRIT. MED. J. 1962 2 1352

79 bis. MARSHALL J.S. WEISBERGER A.S. LEVY R.P. BRECKENRIDGE R.T.
Coexistent idiopathic thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism
ANN. INT. MED. 1967 67 2 411

79 ter.
MARSHALL J. GONZALES T.
Thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism (responses to editer)
ANN. INT. MED. 1967 67 5, 1350

80. MARTINO J.A. & BRAVERMAN L.E.
Simultaneous occurence of addism's diseases and thyrotoxicoses.
METABOLISM CLINICAL CHIR. EXP. N.Yk 1965 14 5 598-602

81. MASON A.M.S. RAPER C.G. LLOYD R.
Thyrotoxicose in a father and two sons
LANAT 1970 1 81

82. MEANS J.H. DEGROOT I.J. & STANBURY J.B.
The thyroid and its diseases
3rd. E. MAC. GROW HILL BOOK CO. INC. NEW YORK. 1963 191

83. MESHAKA G. OUDEA P. CAEN J. LARRIEU M.J. & BERNARD J.
Etiologie, signes cliniques et évolution des purpuras thrombopéniques idiopathiques. In : les purpuras thrombopéniques chroniques.
PARIS L'Exp. Scientifique Française 1964 7

84. MIAGKAIA I.P.
Thrombocytopoïèse et thyrotoxicose
PROB. GEMAT. 1962 7 18

85. MIESCHER P.A.
Auto-antibodies against thrombocytes and leukocytes.
Text book of immunopathology Vol II 1969
P.A. MIESCHER M.J. MULLER EBERHAD 500-506 Grüme Statten New York.

86. MILLIAN G.
Purpura de la muqueuse buccale dû à l'administration d'iode.
PRESSE MED. 1899 2 193

87. MOORE F.D.
TOxic manifestations of thiouracil thérapy
J.A.M.A. 1946 130 6, 315

88. MORETTI G. RIVIERE J. STAEFFEN J. MULET M. & M. AMOURETTI
Thyroidite de Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique association automimmune
SEM. HOP PARIS 1964 49 2674-2677

89. MORIN M. & COLL.
L'association myasthénie hyperthyroidie
SEM. HOP. PARIS 1954 60 3343-3350

90. MOULINIER J.
Le test de consommation de l'antiglobuline appliquée à la recherche des anticorps anti thrombocytes.
SANG 1955 26 811-821

91. NOSSEL H.L.
The contact phase of blood coagulation.
PHILADELPHIE F.A. DAVIS & CO. 1964 124

91 bis. OSLER, WILLIAM
The principles and Pratice of medecine
New York D. Appleton and Co. 1919 753

92. OTTAVIANI PIERFRANCESCO MANDELLI FRANCO
Le thrombocytopénie
"Il peusiero scientifico"
EDITORE ROMA 1° Edition Italienne Avril 1969

93. PAULIN C. GONZALEZ T.
Purpura thrombocytopénique secondaire à hyperthyroidie
CANADA MED. ASS. J. 1967 97 229-231

94. PAULUS J.M. OGERRA. RORIVE G. CONIN X.P. & STEVENAERT A.
Les thrombocytopénies idiopathiques et symptomatiques ;
Etude de deux cent cas.
REV. BELG. PATH. 1965 31 146

95. PINCHERA A. PINCHERA M.G. & STANBURY J.B.
Thyrotrophin and long-acting thyroid stimulaton assays
in thyroide disease.
J. CLIN. ENDOCRINAL 1965 25 189

96. PERLMAN P.
Parthenogenetic division of sea unchin eggs by hetero-
logons antisera
EXP. CELL REV. 1957 13 475

97. PLAMONDON Ch. & BRUNET J.
Maladie d'Addison associée à une hyperthyroidie chez
une adolescente.
LAVAL MEDICAL Québec 1959 27 1 46-53

98. RABINOWITZ Y. & DZNESHEK W.
Systemie lupus erythematosus after "idiopathic" throm-
bocytopenic purpura. A review
ANN. INTERN. MED. 1960 52 1

99. ROBINSON T.
Rapid production of purpura after small doses of iodine of Potassium.
LANCET 1893 1 471

99 bis. ROESON H.W. & WALKER C.H.M.
Congenital and neonatal thrombocytopenic purpura
ARC. DIS CHILD 1951 26 175

100. ROITT I.M. & DONIACH D.
A reassement of studies on the familial aggregation of thyroid autoimmunity
CLIN. EXP. IMMUN. 1967 2 421

101. ROITT I.M. DONIACH D. CAMPBELL P.N. & HUDSON R.V.
Auto antibodies in Hashimotos' disease
LANAT 1956 2 820

102. ROSES N.R. & WITEBSKY E.
Immunologische untersuchungen bei schilddrusen erkran-bungen
In miescher P. and Verlaen der K.O.
Eds IMMUNOPATHOLOGIE IN LINIK UND FORSCHUNG Stuttgart Georg Theime 1961

103. SALTIEL H. SCHAISON H. WALCKE J.C.
Physiopathologie actuelle du Basedow
PRESSE MED. 1969 77 45 1605

104. SAVOIE J.C. DREYFUS G.
Lats et Basedow néo natal
REV. FRANC. D'ET. CLIN. ET BIOL. 1967 Vol XII N° 10 941

105. SAXENA K.M.
Inheritance of thyroglobuline antibodies in thyrotoxie children
LANCET 1965 1 583

106. SEYNOUR MERSCHBERG
L.A.T.S. and thyrotoxicose
ANN. INTER. MED. 1964 71 4 872-873

107. SHARSTONE P. & JAMES D.G.
Pernicious anemia and thyrotoxicose in a family.
LANCET 1966 1 246-248

108. SHULMAN N.R. MARDER U.J. & WEINRACH R.S.
Similarities between know anti platelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies.
ANN. N.Y. Scie. 1965 124-499

109. STEFFEN C.
Die bedentung der thrombozyten auto anti körpen und thrombozyten, contigers fûr die pathogenese der immuno thrombopenic
VIII° CONGRESS Soc; Europ. Hens WIEN 1961

110. TOLAND C.G. ASKEY J.M.
Atypical hémoragic purpura occurning with toxic adénoma of the thyroid gland
MAYO. CLIN. PROC. 1931 6 597-599

111. TULLIS J.L.
Platelet antibody tests in the diagnosis of purpura
REV. ENG. J. MED. 1953 249 591-595

112. VOLPE & AL
The effect of radioablation of the thyroid gland in graves's disease with high levels of long-acting thyroid stimulation
AM. J. MED. 1969 46 217

113. WALL J.R. GOOD B.F. HETZEL B.S.
Long acting thyroid stimulaton in thyroid relatives of thyrotoxic patients
LANCET 1969 2 1024-1026

114. WALLER STEIN R.O. & CASTLE W.B.
Platelets and blood coagulation in thyroid
wnd edition
Edited by S.C. WERNER, HARPER ° ROW Publishers Inc New York 1955 53

115. WARD H.K.
The persistance of antibodies in the abscence of antigenic stimulus Australasian J.
EXPERT. BIOL. M. Sc. 1957 35 499

116. WERNER S.C.
Immuno suppression in the monogements of the active severe eye changes of graves'disease.
IN CHYROTOXICOSIS
PROC. INT. SYMP. Edinburg May 1967
Ed. by IRVINE W.J. 238-246

117. WERNER S.S. & PLATMAN S.R.
Rémission de l'hyperthyroidie (maladie de Graves) et altération de la liaison de la thyroxime serique produite par la prednisone.
LANCET 1965 2 7 751-756

118. WIEL T. (van de) WIEL-DOR FMEYER H. (van de) LOGHEM J.J. (van)
Studies on platelet antibodies in man
VOX SANG (Basel) 1961 6 641-668

119. WILSON J.H.
Purpura haemuhagi from iodide of potassium
BRIT MED. JOUR. 1889 1 470

120. WINTHROBE M.M.
Purpura hemorrhagion
IN CLINICAL HEMATOLOGY L.E.A. and Kebriger Philadelphia 1967 6° Ed. 909-912

121. WINTHROBE M.M.
Prolifération of cell in the bone marrow
Role of endocrine glands
In : CLINICAL HEMATOLOGY L.E.A. & Febriger Philadelphia 1967 6° Ed. 24-25

122. WISNIEWSKI B. JABLONSKA I. GASIOROWSKI W.
Bone-marrow in hyperthroidism
POLSKI TYGODNIK LEKARSKI (Warszawa) 1957 12 75-79

123. WOODRUFF P.
MED. J. AUST. 1940 2 190

124. ZAIDI Z.H.
Congenital thyrotoxicosis with hepato-splénomegaly
PROC. ROY. Soc. MED. 1965 58 6 390 391.

125. ZONDEK H. DAATZ
Hormonal regulation of the number of blood platelets in the blood
BRIT. MED. J. 1936 4 387

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN